



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**VALOR DE LA ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA MULTIDETECTOR EN EL SEGUIMIENTO
DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO Y EN EL
ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA TROMBOSIS RESIDUAL**

TESIS DOCTORAL

MARÍA FERNÁNDEZ-VELILLA PEÑA

2017



MARÍA DEL CARMEN FERNÁNDEZ CAPITÁN, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SECCIÓN DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y MARÍA ISABEL TORRES SÁNCHEZ, JEFE DE SECCIÓN DE RADIODIAGNÓSTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

CERTIFICAN:

Que Doña **María Fernández-Velilla Peña** ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación **“Valor de la angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector en el seguimiento del tromboembolismo pulmonar agudo y en el estudio de la prevalencia de la trombosis residual”**, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Fdo. María del Carmen Fernández Capitán

Fdo. María Isabel Torres Sánchez

A mi familia,

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Isabel Torres Sanchez y a la Dra. María del Carmen Fernández Capitán, directoras de este trabajo, por ser un modelo a seguir en esta profesión.

A la Dra. María Allona, a la Dra. Gabriela Guzmán, a la Dra. Elena Refoyo, a la Dra. Cristina Utrilla, al Dr. Antonio Buño y al Dr. Juan José Ríos, por su imprescindible orientación y apoyo en diferentes momentos de este proyecto.

A la Dra. Teresa Berrocal por iniciarme en el mundo de la investigación y descubrirme que "Material y Métodos" es la parte más interesante de un artículo.

A la Dra. Begoña Marín y el Dr. Joan Novo, por su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos.

A mis compañeros en los diferentes hospitales en los que he trabajado. Soy la radióloga que soy gracias a ellos.

A los residentes y adjuntos del Servicio de Medicina Interna, por su colaboración para que este trabajo fuera posible.

A mi familia, porque sin ellos nunca habría llegado hasta aquí.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABLAS	xi
ABREVIACIONES	xv
TÍTULO	xix
I. INTRODUCCIÓN	1
A. ANTECEDENTES	3
1. DEFINICIÓN DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	3
2. CLASIFICACIÓN	3
3. FISIOPATOLOGÍA	6
4. EPIDEMIOLOGÍA	8
5. FACTORES DE RIESGO	9
6. SOSPECHA CLÍNICA	10
7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	11
8. PRUEBAS DE IMAGEN	12
9. VALORACIÓN DE LA PROBABILIDAD CLÍNICA	25
10. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA	27
11. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	31
12. TRATAMIENTO	34
13. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	40
14. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO	42

JUSTIFICACIÓN	51
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
HIPÓTESIS.....	57
OBJETIVO PRIMARIO	57
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	57
III. PACIENTES Y MÉTODOS	61
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	63
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	64
3. ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDECTOR.	65
4. VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS.....	76
5. COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	80
6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	81
7. SEGUIMIENTO.....	84
8. VARIABLES ANALIZADAS.....	85
9. ESTUDIO ESTADÍSTICO	87
IV. RESULTADOS	95
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	97
2. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL EQUIPO DE TCMD EN EL QUE SE REALIZÓ EL DIAGNÓSTICO DE TEP.....	114
3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DEL TEP: RESUELTO Y NO RESUELTO	116

4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DEL TEP: RESUELTO, PERSISTENTE Y CRÓNICO	120
5. RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE QANADLI Y LA RESOLUCIÓN DEL TEP	126
6. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA VARIABLE RADIOLÓGICA VD/VI.	127
7. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO DE LA ARTERIA PULMONAR.	130
8. RESOLUCIÓN DEL TEP A LO LARGO DEL TIEMPO	134
9. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN VASCULAR EN LA ANGIO-TCMD DE DIAGNÓSTICO DE TEP	136
10. ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA ANGIO-TCMD PARA VALORAR DISFUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO.....	148
11. ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA EN EL DIAGNÓSTICO POR ANGIO-TCMD...	149
VI. DISCUSIÓN	155
A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO	157
1. TC MULTICORTE DE 64 DETECTORES	157
2. ÍNDICE DE OBSTRUCCIÓN VASCULAR DE QANADLI	159
3. SIGNOS DE DISFUNCIÓN DEL CORAZÓN DERECHO	162
4. TAMAÑO DE LA ARTERIA PULMONAR EN LA ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TCMD	163
B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	165
1. FACTORES ASOCIADOS A LA RESOLUCIÓN DEL TEP AGUDO TRAS SEIS MESES DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO	165

2. CARACTERÍSTICAS DEL TROMBOEMBOLISMO RESIDUAL EN LA ANGIO-TCMD DE CONTROL	180
3. FACTORES ASOCIADOS CON LA EVOLUCIÓN A TEP PERSISTENTE O TEP CRÓNICO Y DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO	183
4. GRADO DE OBSTRUCCIÓN VASCULAR EN LA ANGIO-TCMD DEL DIAGNÓSTICO Y EN EL ESTUDIO DE CONTROL	184
5. RELACIÓN VD/VI MEDIANTE ANGIO-TCMD Y DISFUNCIÓN DEL VD MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA.....	186
6. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LA ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TCMD "RELACIÓN VD/VI" y "DIÁMETRO DE LA ARTERIA PULMONAR"	188
7. RESOLUCIÓN DEL TEP A LO LARGO DEL TIEMPO.....	192
8. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN VASCULAR EN LA ANGIO-TCMD DE DIAGNÓSTICO DE TEP	193
9. ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN EL DIAGNÓSTICO DE TEP MEDIANTE ANGIO-TCMD.....	195
10. LIMITACIONES	196
VI. CONCLUSIONES.....	199
VII. REFERENCIAS	205
VII. ANÉXOS.....	227
ANEXO 1	229
ANEXO 2	231
ANEXO 3	233

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Factores clave que contribuyen al colapso hemodinámico en el TEP agudo. 7

Figura 2. Radiografía de tórax en proyección pósterio-anterior. Paciente con TEP agudo. Consolidación basal en el lóbulo inferior derecho, de morfología triangular, en relación con infarto (signo de la joroba de Hampton).13

Figura 3. TEP agudo. Reconstrucción en el plano coronal. (a) Ventana de mediastino: defecto de repleción completo en la arteria del segmento basal lateral del LID. (b) Ventana de pulmón: consolidación subpleural de morfología poligonal en este mismo segmento, en relación con infarto pulmonar16

Figura 4. TEP crónico. TC en el plano axial en ventana de mediastino (a) y de hueso (b). Se visualiza un trombo excéntrico en la arteria principal izquierda que forma ángulos obtusos con la pared. Se identifican calcificaciones en el trombo. La arteria pulmonar principal está dilatada.17

Figura 5. Aumento del calibre de la arteria pulmonar.18

Figura 6. Signos de disfunción del VD en paciente con TEP agudo grave. (a) Aumento de la relación VD/VI, (b) Rectificación del septo interventricular, (c) Reflujo de contraste a las venas suprahepáticas.18

Figura 7. Angio-TCMD y mapa de distribución de yodo. (a) Imagen del estudio sin contraste, de baja dosis, inicial. (b) Imagen de angio-TCMD. (c) Imagen del mapa de distribución de yodo obtenido de la sustracción de los dos estudios anteriores. La distribución de yodo es homogénea en el parénquima pulmonar.19

Figura 8. TEP crónico. (a) Reconstrucción MIP coronal: el LSD está menos vascularizado. Las arterias son de pequeño calibre. Hipertrofia de las arterias bronquiales. (b) Mapa de distribución de yodo en el plano coronal: en el segmento

apical del LSD se observa una zona de menor atenuación que corresponde a un menor contenido de yodo.....	20
Figura 9. Sospecha clínica alta de TEP. Gammagrafía de alta probabilidad. (a) Estudio de perfusión. Proyección anterior. (b) Estudio de ventilación. Proyección anterior. Defecto de perfusión de morfología triangular y carácter segmentario en la porción lateral del LSD, no congruente con el estudio de ventilación pulmonar.....	21
Figura 10. Ecocardiograma transtorácico. Doppler continuo de regurgitación tricuspídea. Estimación de la presión sistólica del VD a partir de la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea.....	23
Figura 11. Trombosis de la vena femoral superficial. Ecografía Doppler. (a) Se observa contenido ecogénico en el interior de la vena femoral superficial. (b) Con la maniobra de compresión, no se produce colapso de la luz.	24
Figura 12. Trombosis de la vena femoral superficial. Ecografía Doppler. (c) En el espectro Doppler no se identifica flujo. (d) En el Doppler color no se observa relleno de color en la vena femoral superficial.....	24
Figura 13. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en el paciente hemodinámicamente inestable con sospecha clínica de TEP.....	28
Figura 14. Estrategia diagnóstica en los pacientes hemodinámicamente estables con sospecha de TEP.....	29
Figura 15. Estrategia diagnóstica basada en la gammagrafía de V/P en los pacientes hemodinámicamente estables con sospecha clínica de TEP.....	30
Figura 16. Algoritmo de tratamiento en el paciente hemodinámicamente estable con sospecha clínica de TEP.....	35
Figura 17. Protocolo de seguimiento del TEP en la Consulta de Enfermedad Tromboembólica Venosa del Hospital Universitario La Paz.	43

Figura 18. Algoritmo para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.	46
Figura 19. Algoritmo para el tratamiento de la HPTEC.	48
Figura 20. Localización del ROI sobre el cono de la arteria pulmonar.	66
Figura 21. “Bolus tracking”: (a-c) se va midiendo la atenuación en el cono de la arteria pulmonar. Cuando supera el umbral establecido el estudio comienza. (d y e) Curva de atenuaciones.	67
Figura 22. TEP agudo. Reconstrucción coronal oblicua. Se observa un trombo prácticamente oclusivo en la arteria principal derecha que se extiende a la arteria interlobar que está dilatada.	68
Figura 23. TEP agudo. TC en el plano axial. Defecto de repleción acabalgado en la bifurcación de la arteria principal.	69
Figura 24. TEP agudo. Reconstrucción en el plano sagital. Defectos de repleción múltiples en ramas segmentarias y subsegmentarias del LSD, del LM y del LID.	69
Figura 25. TEP agudo. TC en el plano axial. (a) Ventana de mediastino: defecto de repleción central en la arteria del segmento basal lateral del LID. (b) Ventana de parénquima: consolidación subpleural de morfología triangular en el segmento basal lateral del LID, con opacidad en vidrio deslustrado central, en relación con infarto pulmonar.	70
Figura 26. TEP crónico. Trombo excéntrico en la arteria principal derecha distal parcialmente recanalizado. Las ramas para el LM y LID están disminuidas de calibre. Se observa derrame pleural.	72
Figura 27. Imagen axial de angio-TCMD: relación VD/VI.	73
Figura 28. TEP agudo. TC en el plano axial. La arteria pulmonar principal está dilatada (32 mm).	74
Figura 29. Diagrama de flujo de los pacientes.	97

Figura 30. Representación gráfica de las frecuencias relativas de las variables en las que se encontraron diferencias significativas según el tipo de equipo de TC.	115
Figura 31. Representación gráfica de la frecuencia relativa de pacientes en función de la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico inicial y de la presencia de varices, OVTC, LSD y LM; y representación gráfica de los valores medios del I. Qanadli del grupo de pacientes con TEP resuelto y TEP no resuelto.	119
Figura 32. Representación gráfica de la frecuencia relativa de pacientes según la evolución del TEP a los 6 meses para las variables Cirugía, Varices, IGTC, OVTC, LM; y representación gráfica de los valores medios del I. Qanadli del grupo de pacientes con TEP resuelto, persistente o crónico	125
Figura 33. Representación gráfica de las frecuencias relativas de pacientes con TEP no resuelto y resuelto (A) y TEP resuelto, persistente y crónico (B) a los 6 meses del diagnóstico según la variación de VD/VI.....	129
Figura 34. Representación gráfica de las frecuencias relativas de pacientes con TEP no resuelto y resuelto (A) y TEP resuelto, persistente y crónico (B) a los 6 meses del diagnóstico según el cambio de tamaño de la arteria pulmonar entre la angio-TCMD del diagnóstico y la realizada a los 6 meses.	133
Figura 35. Representación gráfica de la frecuencia relativa de los pacientes con TEP resuelto y no resuelto en función del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la angio-TCMD de control.	135
Figura 36. Representación gráfica de los valores de las variables asociadas significativamente con OVTC grave.	140
Figura 37. Representación gráfica de los valores de importancia relativa de los factores más relevantes para predecir la OVTC grave según un modelo de tipo <i>Random Forest</i>	144

Figura 38. Árbol de decisión de tipo derivado del modelo de clasificación para predecir la OVTC grave.	145
Figura 39. Representación gráfica de los valores de las variables seleccionadas mediante árboles de clasificación y que se asociaron significativamente con una OVTC grave.	147
Figura 40. Representación gráfica del número de parámetros radiológicos de los estudios de angio-TCMD según la concordancia, estimada mediante el <i>Índice kappa</i>	151

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Signos de disfunción del ventrículo derecho y de necrosis miocárdica.	5
Tabla 2. Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa.	9
Tabla 3. Síntomas y signos del TEP en el momento del diagnóstico.	10
Tabla 4. Escala de Wells	25
Tabla 5. Escala de Ginebra revisada	26
Tabla 6. Índice de gravedad del TEP simplificado-PESI simplificado.	33
Tabla 7. Estratificación del riesgo en los pacientes con TEP agudo.	33
Tabla 8. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico	38
Tabla 9. Duración de la profilaxis secundaria en el TEP agudo.	41
Tabla 10. Factores de riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante	42
Tabla 11. Criterios por TC y anatomía patológica de la HPTEC.	47
Tabla 12. Características técnicas de los equipos de TCMD.	65
Tabla 13. Determinaciones analíticas: límites, unidades y tipo de muestra	76
Tabla 14. Trombofilia: límites, unidades y tipo de muestra	79
Tabla 15. Gasometría basal: límites, unidades y tipo de muestra	82
Tabla 16. Interpretación de los valores del <i>índice kappa</i> según Landis y Koch.	91
Tabla 17. Resumen de las variables demográficas, de las manifestaciones clínicas y de las comorbilidades de los 306 pacientes incluidos en el estudio.	100
Tabla 18. Descriptivo de las pruebas complementarias de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.	102
Tabla 19. Descriptivo de los factores de riesgo de TEP de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.	105
Tabla 20. Descriptivo de las variables analíticas de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.	107

Tabla 21. Descriptivo de variables de los estudios de angio-TCMD de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.....	110
Tabla 22. Índice de Qanadli en la angio-TCMD del diagnóstico	111
Tabla 23. Evolución del TEP en función de la localización central o periférica de la trombosis en las angio-TCMD del diagnóstico	112
Tabla 24. Efecto de cada una de las variables analizadas independientemente sobre la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico.	117
Tabla 25. Descripción de variables asociadas a la resolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico inicial.....	118
Tabla 26. Efecto de cada una de las variables analizadas independientemente sobre la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico.	123
Tabla 27. Efecto de cada una de las variables analizadas independientemente sobre la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico considerando TEP no resuelto, persistente y crónico.	124
Tabla 28. Variación de la relación VD/VI >1 en función del índice de gravedad por TC.	128
Tabla 29. Pacientes con TEP resuelto y TEP no resuelto en las angio-TCMD a los 6 meses del diagnóstico, en función de la variación de VD/VI.	128
Tabla 30. Pacientes con TEP resuelto, persistente y crónico en la angio-TCMD a los 6 meses del diagnóstico según la variación de VD/VI.	129
Tabla 31. Variación del tamaño de la arteria pulmonar en función del índice de gravedad por TC.	130
Tabla 32. Pacientes con TEP resuelto y no resuelto a los 6 meses del diagnóstico según la evolución del tamaño de la arteria pulmonar.	131

Tabla 33. Pacientes con TEP resuelto, persistente y crónico en las angio-TCMD realizadas a los 6 meses del diagnóstico de TEP agudo según la variación del tamaño de la arteria pulmonar.	132
Tabla 34. Número y porcentaje de pacientes con TEP resuelto y no resuelto en función del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la angio-TCMD de control.	134
Tabla 35. Parámetros de los modelos de regresión logística en los que se encontró una asociación significativa entre OVTC grave y el factor analizado.	139
Tabla 36. Parámetros de los modelos de regresión regresión logística para la predicción de la OVTC grave construidos utilizando las variables seleccionadas en los árboles de decisión.....	146
Tabla 37. Relación angio-TCMD y ecocardiografía para valorar la disfunción del VD.	148
Tabla 38. Valores del índice <i>kappa</i> (κ) para cada parámetro radiológico de los estudios de angio-TCMD.	150
Tabla 39. Valores de concordancia para cada parámetro radiológico de los estudios de angio-TCMD.....	152
Tabla 40. Sistemas de cuantificación de la obstrucción vascular.....	159
Tabla 41. Resolución del TEP agudo. Revisión de la literatura.....	166
Tabla 42. Descripción de la trombosis residual. Revisión de la literatura.	180
Tabla 43. Descripción de las características de la trombosis residual en la angio-TC. Revisión de la literatura.	182

ABREVIACIONES

2D =	dos dimensiones
3D =	tres dimensiones
AIC =	<i>Akaike's Information Criterion</i>
angio-TC =	angiografía pulmonar por tomografía computarizada
angio-TCMD =	angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector
APT =	actividad de protrombina
ASD =	angiografía por sustracción digital
AUC =	área bajo la curva, por sus siglas en inglés: <i>Area Under the Curve</i>
BNP =	péptido natriurético cerebral, por sus siglas en inglés: <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
C.I. =	intervalo de confianza, por sus siglas en inglés: <i>Confidence Interval</i>
cTnI =	troponina I
Coef =	coeficiente
DAP =	diámetro de la arteria pulmonar
ECG =	electrocardiograma
ECO =	ecocardiograma
ETEV =	enfermedad tromboembólica venosa
FC =	frecuencia cardíaca
FFP =	fracción de falsos positivos
FN =	falsos negativos
FP =	falsos positivos
FVP =	fracción de verdaderos positivos
GV/P =	gammagrafía de ventilación/perfusión
HBPM =	heparina de bajo peso molecular
HNF =	heparina no fraccionada
HP =	hipertensión pulmonar
HPTEC =	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
HTA =	hipertensión arterial
HULP =	Hospital Universitario La Paz
I.Schock =	índice de shock
IC =	insuficiencia cardíaca

IGTC =	índice de gravedad por tomografía computarizada
kV =	kilovoltios
LID =	lóbulo inferior derecho
LII =	lóbulo inferior izquierdo
LIN =	lígula
LM =	lóbulo medio
lpm =	latidos por minuto
LSD =	lóbulos superior derecho
LSI =	lóbulo superior izquierdo (segmentos anterior y ápico-posterior)
M =	mujer
mA =	miliamperios
mAs =	miliamperios por segundo
MDA =	<i>Mean Decrease Accuracy</i> , criterio empleado en el método estadístico RF para estimar la importancia de las variables
MDG =	<i>Mean Decrease Gini</i> , criterio empleado en el método estadístico RF para estimar la importancia de las variables
MIP =	proyección de máxima intensidad, por sus siglas en inglés: <i>Maximum Intensity Projection</i>
mmHg =	milímetros de mercurio
MPR =	reconstrucción multiplanar, por sus siglas en inglés: <i>Multiplanar reconstruction</i>
NT-proBNP =	propéptido natriurético cerebral N-terminal, por sus siglas en inglés: <i>N-Terminal-pro Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA =	<i>New York Heart Association</i>
OR =	odds ratio
OVTC =	obstrucción vascular por TC
p =	valor de probabilidad
P =	perfusión
PACS =	<i>Picture Archiving and Communication System</i> : sistema de almacenamiento de imágenes
PAS =	presión arterial sistólica
pCO ₂ =	presión parcial arterial de dióxido de carbono
PESI =	<i>Pulmonary Embolism Severity Index</i>
PIOPED =	<i>Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis</i>
pO ₂ =	presión parcial arterial de oxígeno

Ref =	referencia
RF =	<i>Random Forest</i> , tipo de análisis estadístico
RIETE =	Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa
RM =	resonancia magnética
ROI =	región de interés, por sus siglas en inglés: <i>Region of Interest</i>
rPA =	relación entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta
SaO ₂ =	saturación arterial de oxígeno
SPECT =	tomografía computarizada de emisión de fotón único, por sus siglas en inglés: <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
Sv =	sievert
SVP =	sistema venoso profundo
TAPSE =	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
TC =	tomografía computarizada
TCMD =	tomografía computarizada multidetector
TEP =	tromboembolismo pulmonar
TR =	velocidad de regurgitación tricúspide
TVP =	trombosis venosa profunda
UH =	unidades Hounsfield
V =	varón
V/P =	ventilación/perfusión
VD =	ventrículo derecho
VI =	ventrículo izquierdo
VN =	verdaderos negativos
VP =	verdaderos positivos
vs. =	versus
VT =	válvula tricúspide

TÍTULO

Valor de la angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector en el seguimiento del tromboembolismo pulmonar agudo y en el estudio de la prevalencia de la trombosis residual.

I. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

1. DEFINICIÓN DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la manifestación más grave de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) que engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y el TEP. El TEP se produce como consecuencia de la migración a las arterias pulmonares principales, o a alguna de sus ramas, de un trombo que procede del sistema venoso profundo, generalmente de los miembros inferiores.

2. CLASIFICACIÓN

Existen diferentes clasificaciones del TEP basadas en la presentación clínica, las pruebas de imagen y complementarias y la estimación de su gravedad.

2. 1. CRONOLÓGICA

En función del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del TEP se clasifica en:

- **TEP agudo:** los pacientes desarrollan síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de las arterias pulmonares.
- **TEP subagudo:** los pacientes presentan síntomas en los días o semanas que siguen a la obstrucción vascular.
- **TEP crónico:** los pacientes desarrollan disnea progresiva y otros síntomas a lo largo de años, por hipertensión pulmonar (HP).

2. 2. ANATÓMICA

Se basa en la localización de los trombos dentro del territorio arterial pulmonar:

- **TEP central:** El trombo puede estar localizado en el tronco de la arteria pulmonar, acabalgado en su bifurcación, en las arterias principales izquierda o derecha o en las arterias lobares.
- **TEP periférico:** El trombo se localiza en las arterias segmentarias o en las subsegmentarias.
- **TEP central y periférico:** Los trombos afectan a las arterias principales y/o lobares y también a las arterias segmentarias y/o subsegmentarias.

Además, el TEP puede ser **único o múltiple**, en función del número de territorios implicados, y **unilateral o bilateral** según afecte al territorio vascular de un solo pulmón o de los dos.

2. 3. CLÍNICA

En base a la clínica en el momento en el que se produce el TEP este se divide en:

- **TEP sintomático:** Es el TEP que se acompaña de síntomas o signos, generalmente cardiorrespiratorios (disnea, dolor torácico, tos, hemoptisis, taquicardia,...) aunque también puede cursar con otros como síncope o, menos frecuentes, fiebre, dolor abdominal...; además puede acompañarse de clínica de TVP (dolor o tumefacción de las extremidades). La existencia de estos síntomas conlleva la sospecha diagnóstica de TEP y obliga a la realización de pruebas para la confirmación objetiva del mismo.
- **TEP asintomático:** Es el TEP que cursa sin síntomas y cuyo diagnóstico se realiza de manera casual en estudios de imagen efectuados por otro motivo o sospecha diagnóstica. También se denomina **TEP incidental**.

Considerando la gravedad de la clínica en el momento del diagnóstico se clasifica¹:

- **TEP masivo:** TEP agudo con hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) mantenida durante al menos 15 minutos o que requiere tratamiento inotrópico (no debida a otra causa diferente al TEP), o ausencia de pulso o bradicardia grave (frecuencia cardiaca < 40 lpm con signos o síntomas de shock) mantenida.
- **TEP submasivo:** TEP agudo que cursa sin hipotensión (presión arterial sistólica > 90 mmHg) pero con disfunción del ventrículo derecho (VD) o necrosis miocárdica (**Tabla 1**).

Tabla 1. Signos de disfunción del ventrículo derecho y de necrosis miocárdica.

Disfunción del ventrículo derecho. Al menos uno de los siguientes parámetros:	
Ecocardiografía	Dilatación del VD
	Disfunción sistólica del VD
Angio-TC	Dilatación del VD
Elevación del NT-proBNP (> 500 pg/mL).	
Cambios en el ECG	Bloqueo completo o incompleto de la rama derecha del haz de Hiss de nueva aparición
	Elevación o depresión anteroseptal del segmento ST
	Inversión anteroseptal de la onda T.
Necrosis miocárdica	
Troponina I elevada (> 0,4 ng/mL)	
Troponina T elevada (> 0,1 ng/mL).	

- **TEP de bajo riesgo:** TEP agudo en ausencia de los marcadores clínicos de mal pronóstico que definen el TEP masivo y submasivo.

Los pacientes se clasificarán en **hemodinámicamente estables** (TEP de bajo riesgo y TEP submasivo) e **inestables** (TEP masivo).

3. FISIOPATOLOGÍA

El TEP es el resultado de la obstrucción de la circulación arterial pulmonar por un émbolo. La mayor parte de los émbolos se originan en las venas profundas proximales de los miembros inferiores (femoral y poplítea) y con menor frecuencia en las venas pélvicas (iliaca y cava). La trombosis venosa profunda se objetiva en el 70 % de los pacientes con TEP y más del 50 % de los pacientes con TVP tienen TEP en el momento del diagnóstico²⁻⁴.

La patogenia de la trombosis venosa profunda se basa en la tríada de Virchow: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad⁵.

El TEP agudo interfiere en la circulación pulmonar y en el intercambio gaseoso. Se considera que la disfunción del ventrículo derecho debida a la sobrecarga de presión es la causa de muerte en los pacientes con TEP grave⁶. En la **Figura 1** se recogen los efectos perjudiciales del TEP agudo sobre el miocardio del VD y los cambios cardiovasculares asociados.

La insuficiencia respiratoria en el TEP es consecuencia fundamentalmente de las alteraciones hemodinámicas⁷. Las áreas pulmonares con flujo arterial disminuido combinadas con las zonas de hiperaflujo en el lecho capilar pulmonar provocan desequilibrio en la relación ventilación-perfusión que contribuye a la hipoxemia.

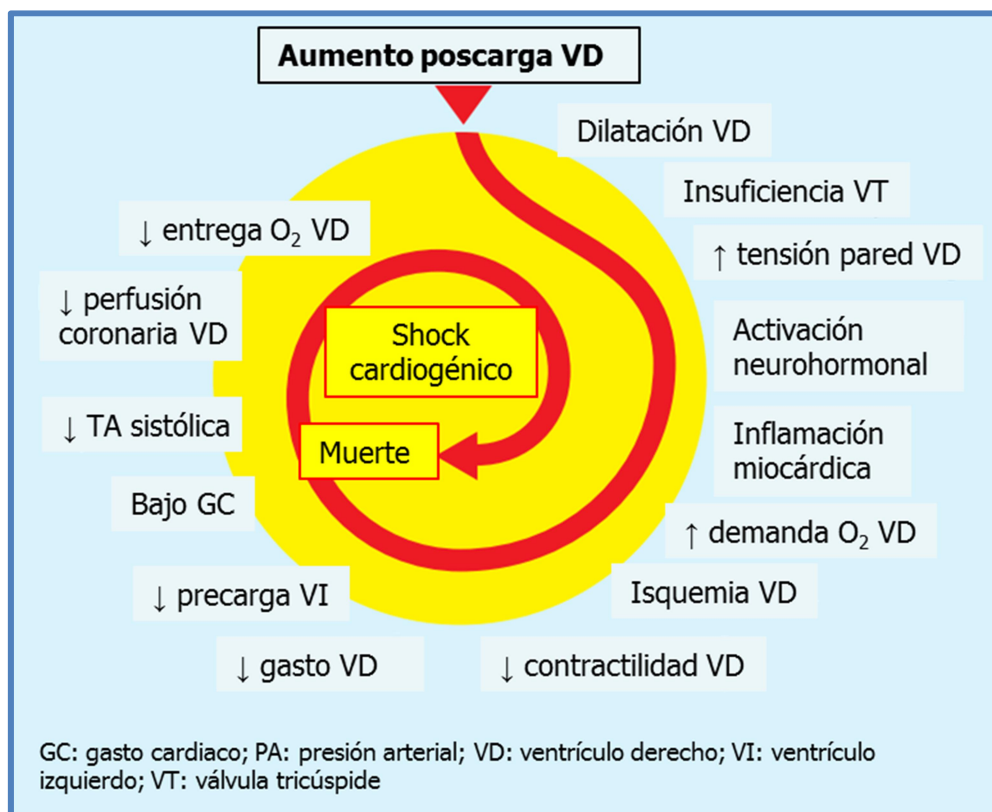


Figura 1. Factores clave que contribuyen al colapso hemodinámico en el TEP agudo⁽¹⁾.

1. **Alteraciones en el intercambio gaseoso:** la obstrucción del lecho vascular provoca una alteración de la relación ventilación - perfusión. La inflamación provoca disfunción del surfactante y atelectasias con la formación de cortocircuitos pulmonares. Estos mecanismos provocan hipoxemia. La inflamación también estimula el centro respiratorio provocando hipocapnia y alcalosis respiratoria.
2. **Infarto:** en aproximadamente el 10 % de los pacientes se produce un infarto pulmonar⁸. Debido a la intensa respuesta inflamatoria en el pulmón y en la pleura

⁽¹⁾ Zamorano JL, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014; 35 (43): 3033-3073. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Translated and reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. [María Fernández-Velilla] is solely responsible for the translation in this work.

adyacente, el infarto se puede acompañar de hemoptisis, dolor pleurítico y derrame pleural.

3. **Alteraciones cardiovasculares:** La hipotensión en el TEP se debe a una disminución del gasto cardiaco y del volumen latido. En los pacientes con TEP, las resistencias vasculares pulmonares aumentan debido a la obstrucción del lecho vascular por los trombos y a la vasoconstricción hipóxica del sistema vascular pulmonar⁹.

4. EPIDEMIOLOGÍA

La ETEV es la tercera enfermedad cardiovascular en frecuencia con una incidencia anual global de 100-250 casos por 100.000 habitantes^{10,11}. La ETEV puede ser mortal en la fase aguda o provocar enfermedad crónica y discapacidad a largo plazo^{12,13}. Un modelo epidemiológico estimó que en el año 2004 se produjeron 317.000 muertes relacionadas con ETEV en un conjunto de seis países europeos, con una población estimada de 454 millones de personas¹⁰. La epidemiología del TEP es difícil de determinar porque en muchos casos puede ser asintomático, ser un hallazgo incidental¹⁰ o bien presentarse como una muerte súbita^{14,15}.

La incidencia del diagnóstico de TEP en la población general ha aumentado tras la introducción del dímero-D y la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC). Diversos estudios la sitúan entre 38 a 112 casos por 100.000 personas/año^{10,16-18}.

5. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo son situaciones clínicas o condiciones inherentes del paciente que se asocian con un aumento de la incidencia de ETEV. La presencia simultánea de varios de ellos es frecuente. Existen factores de riesgo **genéticos**, como el factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina (20210-A)¹⁹, y otros **adquiridos**. Estos se pueden dividir en **reversibles** (cirugía reciente, trauma, inmovilización, inicio de terapia hormonal, cáncer activo...) o **permanentes** (obesidad, fumador, lesión medular, edad...). El TEP también puede aparecer sin que exista ningún factor de riesgo conocido (**TEP idiopático**) hasta en un 30 % de los pacientes²⁰.

En la **Tabla 2** se recogen los factores de riesgo para la ETEV^{6,21-23}.

Tabla 2. Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa.

Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa
Fractura del miembro inferior
Cirugía de prótesis de cadera o rodilla
Traumatismo grave
Episodio previo de enfermedad tromboembólica venosa
Lesión medular
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas
Catéteres venosos centrales, mayor riesgo si vía femoral
Cáncer, mayor riesgo si en tratamiento con quimioterapia
Anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, tratamiento con tamoxifeno
Trombofilia
Trombosis venosa superficial
Embarazo o posparto
Viajes prolongados
Edad avanzada
Obesidad

6. SOSPECHA CLÍNICA

La sospecha clínica de TEP se establece en base a los síntomas y signos iniciales junto con la presencia o no de factores de riesgo. Los síntomas y signos de TEP no son específicos porque la mayor parte de las formas de presentación son comunes con otras patologías cardiorrespiratorias. En la mayor parte de los pacientes, el TEP agudo se sospecha ante la presencia de disnea, dolor torácico, síncope o pre-síncope y hemoptisis²⁴. No obstante, el TEP puede ser completamente asintomático y puede descubrirse de forma incidental durante el proceso diagnóstico de otras enfermedades o en autopsias.

En la **Tabla 3** se recogen los síntomas y signos más frecuentes en el momento de la presentación del TEP²⁴⁻²⁶.

Tabla 3. Síntomas y signos del TEP en el momento del diagnóstico.

Síntomas
Disnea
Dolor pleurítico
Tos
Síncope
Hemoptisis
Signos
Taquipnea
Eritema, edema y aumento del tamaño del muslo o pantorrilla
Taquicardia
Estertores
Sudoración

Cuando exista sospecha clínica hay que realizar pruebas objetivas para llegar al diagnóstico.

7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

7. 1. PRUEBAS ANALÍTICAS

Hemograma y bioquímica:

Los hallazgos no son específicos e incluyen leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular, aumento de la lactato deshidrogenasa y de la aspartato aminotransferasa⁶.

Dímero-D

El dímero-D se produce como consecuencia de la degradación de la fibrina. Sus niveles están aumentados en el plasma debido a la activación simultánea de la coagulación y de la fibrinólisis. El valor clínico del dímero-D viene dado por su elevada sensibilidad. Tiene un **valor predictivo negativo** muy elevado para descartar TEP²⁷⁻³⁰. En los pacientes en los que la probabilidad clínica de TEP es baja, un valor de dímero-D normal (< 500 ng/mL) excluye el TEP con precisión³⁰. No obstante, el valor predictivo positivo de niveles elevados de dímero-D es bajo porque la fibrina también se produce en una amplia variedad de condiciones tales como traumatismo, sangrado, neoplasia, cirugía o inflamación.

Péptido natriurético cerebral

El aumento del péptido natriurético cerebral (BNP por sus siglas en inglés: *Brain Natriuretic Peptide*) está asociado con el diagnóstico de disfunción del VD en los pacientes con TEP agudo y es un factor pronóstico de mortalidad³¹.

Troponinas

Los niveles en suero de troponinas I y T no son sensibles ni específicos. Son marcadores de disfunción del VD y pueden emplearse para determinar el pronóstico³².

7. 2. GASOMETRÍA ARTERIAL

Los hallazgos en la gasometría tampoco son sensibles ni específicos. Las alteraciones frecuentes son: hipoxemia (74 %), aumento del gradiente alveolo-capilar (62 – 86 %), alcalosis respiratoria e hipocapnia (41 %). La gasometría arterial puede ser normal en el 18 % de los pacientes^{8,33,34}.

7. 3. ELECTROCARDIOGRAMA

Las alteraciones en el electrocardiograma (ECG) son frecuentes pero no son específicas. El ECG es útil para descartar otros procesos (infarto agudo de miocardio, pericarditis). Los hallazgos más frecuentes son la taquicardia y los cambios no específicos en el segmento ST y en la onda T⁸. Las alteraciones que históricamente se han considerado sugestivas de TEP agudo (patrón S1Q3T3, inversión de la onda T en las derivaciones V1-V4 , bloqueo parcial o completo de la rama derecha del haz de Hiss) son muy poco frecuentes (< 10 %)³⁵.

8. PRUEBAS DE IMAGEN

8. 1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Las alteraciones en la radiografía de tórax en el TEP no son específicas. Es útil para excluir otras causas de disnea y dolor torácico^{36,37}. No es necesaria si se va a realizar una angio-TC. Según el estudio Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED), en el 88 % de los pacientes con TEP la radiografía de tórax es patológica³⁸. Los hallazgos más frecuentes son atelectasias y opacidades pulmonares (69 %), derrame pleural (47 %), cardiomegalia (50 %) y elevación del diafragma (21 %)^{36–38}.



Figura 2. Radiografía de tórax en proyección pósterio-anterior. Paciente con TEP agudo. Consolidación basal en el lóbulo inferior derecho, de morfología triangular, en relación con infarto (signo de la joroba de Hampton).

8. 2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDECTOR

La angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector (angio-TCMD) es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico del TEP debido a su alta sensibilidad y especificidad^{6,28,39-44}. Ha reemplazado a la angiografía pulmonar por sustracción digital (ASD) como estándar de referencia para el diagnóstico del TEP^{44,45}. Existen estudios experimentales donde la angio-TC permite una mejor visualización de las arterias subsegmentarias cuando se compara con la ASD, así como una mejor concordancia interobservador^{46,47}. Además es posible la visualización directa de los trombos⁶. Otro de sus mayores beneficios es la capacidad para proporcionar diagnósticos alternativos que puedan explicar los síntomas y signos de los pacientes⁴⁸.

En el estudio PIOPED II, en el que se utilizaron equipos de 4, 8 y 16 detectores, la sensibilidad y la especificidad de la angio-TCMD fueron del 83 al 90 % y del 89 al 95 %, respectivamente⁴¹. Desde entonces, la tecnología de las tomografías

computarizadas multidetector (TCMD) ha mejorado significativamente: existen equipos de hasta 320 detectores, la disminución del tiempo de adquisición ha reducido los artefactos por movimiento y se pueden realizar reconstrucciones multiplanares isovolumétricas^{43,44,49-51}. Estos nuevos equipos, la mejora de los protocolos de adquisición y la valoración sistemática de la anatomía vascular pulmonar permiten, sin duda, una mayor y mejor detección de trombos pequeños (subsegmentarios)⁵²⁻⁵⁶. Debido a su alta sensibilidad, la incidencia de TEP tras una angio-TCMD negativa en pacientes con baja sospecha clínica es muy baja ($< 2\%$)^{57,58}. Si el test es negativo, el TEP se puede excluir. El riesgo es mayor (5 %) si la sospecha clínica es alta⁵⁹. Como consecuencia de su alta especificidad, la proporción de falsos positivos es baja. Si la angio-TCMD es positiva, se realiza el diagnóstico de TEP y se puede iniciar el tratamiento anticoagulante. Además de en el diagnóstico, la angio-TCMD juega un papel fundamental en la estratificación del riesgo, la evaluación pronóstica y el seguimiento del TEP^{6,44}.

VENTAJAS TÉCNICAS DE LA TCMD

Los equipos de 16 o más detectores permiten estudiar los pulmones completos con una resolución de 1,25 mm o menor. Esto implica múltiples ventajas sobre las generaciones previas de tomografías computarizadas (TC). Las más significativas incluyen⁴⁵:

- Resolución en el eje longitudinal (Z): la disminución del grosor de corte permite una mejor visualización de las arterias subsegmentarias, con un 94 % de las de 5º orden y un 74 % de las de 6º orden^{60,61}.
- Menor tiempo de adquisición: un menor tiempo de apnea condiciona un menor número de artefactos respiratorios. Esto disminuye el número de estudios no

concluyentes y permite una mejor visualización de las arterias subsegmentarias. Con las TCMD de 64 cortes es posible efectuar el estudio con una apnea de menos de 5 segundos, frente a los 30 a 40 segundos que necesitaba una TC helicoidal.

- Disminución del volumen de contraste: es necesario administrar menos contraste para obtener una opacidad óptima de los vasos pulmonares. Con los equipos actuales los estudios se pueden realizar con 80 ml o menos.

EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN EN LA ANGIO-TCMD

La exactitud de la angio-TCMD en el diagnóstico del TEP agudo frente a la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/P) y el fácil acceso a este tipo de pruebas ha provocado un aumento exponencial del número de exploraciones. Esto plantea cierta inquietud por los riesgos asociados con la exposición a la radiación. La dosis absorbida en el tejido mamario es mayor con la angio-TCMD que con la gammagrafía de V/P (10 - 70 mSv para la angio-TCMD frente a < 1,5 mSv para la gammagrafía de V/P)⁶². El amplio rango de estos valores está relacionado con los parámetros técnicos de la exploración, las diferencias de tamaño y configuración del tejido mamario y los métodos para calcular o medir directamente la dosis de radiación⁶³. El riesgo para el paciente también depende de la edad, con un riesgo menor para los pacientes mayores de 40 años⁵², debido a la menor expectativa de vida relativa después de los 40 años y al período de latencia de los tumores inducidos por radiación⁶⁴. A día de hoy, no existen datos exactos sobre el potencial carcinogénico de las dosis relativamente bajas de las exploraciones de angio-TCMD. Se estima que el riesgo estocástico en exceso de inducción de cáncer fatal es de cinco muertes por 100.000 personas por mSv recibido, lo que significa entre 15 - 30 muertes por 100.000 personas en las que se realiza una angio-TCMD con una dosis efectiva de 3-6 mSv⁶⁵.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

Los criterios diagnósticos para el TEP agudo son los siguientes^{45,66}:

- Oclusión arterial completa con ausencia de realce de contraste en toda la luz (**Figura 3**). La arteria puede estar aumentada de calibre comparada con las arterias adyacentes no trombosadas.
- Defecto de repleción parcial rodeado de contraste.
- Defecto de repleción periférico que forma ángulos agudos con la pared arterial.

Como hallazgos indirectos podemos encontrar infartos pulmonares que son áreas periféricas de consolidación de morfología trapezoidal que pueden presentar áreas centrales de menor atenuación (**Figura 3**). También se incluyen bandas lineales parenquimatosas, áreas de oligohemia focal, atelectasias o una pequeña cantidad de derrame pleural.

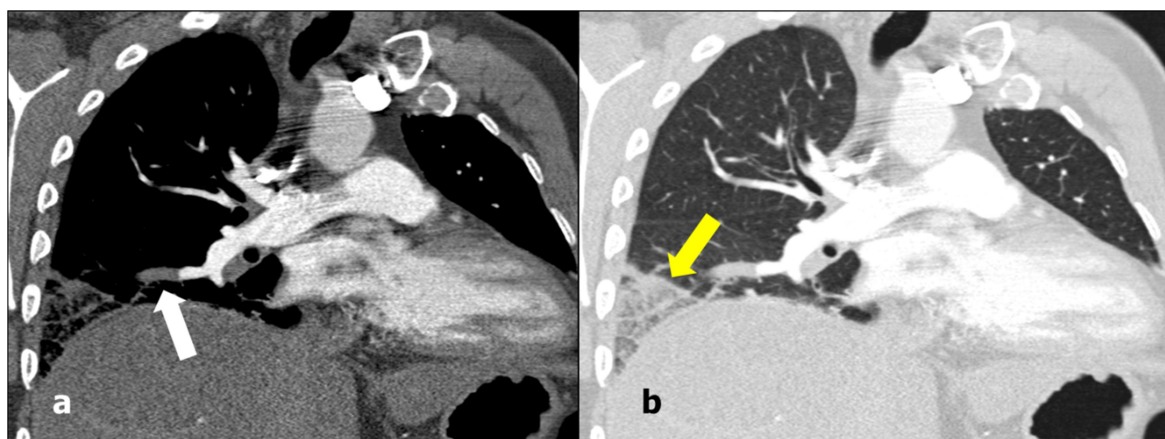


Figura 3. TEP agudo. Reconstrucción en el plano coronal. (a) Ventana de mediastino: defecto de repleción completo en la arteria del segmento basal lateral del LID (flecha blanca). (b) Ventana de pulmón: consolidación subpleural de morfología poligonal en este mismo segmento, en relación con infarto pulmonar (flecha amarilla).

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO

Los criterios diagnósticos del tromboembolismo pulmonar crónico incluyen^{67,68}:

- Oclusión completa de un vaso que tiene un calibre menor que los vasos adyacentes.
- Defecto de repleción intraluminal, periférico, con morfología semilunar, que presenta ángulos obtusos con la pared de los vasos (**Figura 4**).
- Contraste a través de arterias con la pared engrosada, debido a fenómenos de recanalización.
- Membranas intrarteriales.
- Vasos estenosados o con dilataciones postestenóticas.

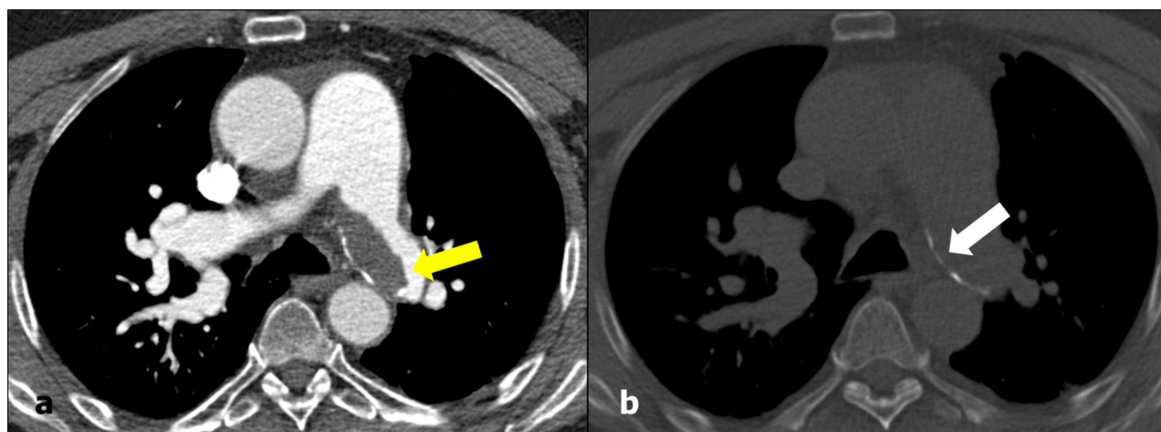


Figura 4. TEP crónico. TC en el plano axial en ventana de mediastino (a) y de hueso (b). Se visualiza un trombo excéntrico en la arteria principal izquierda que forma ángulos obtusos con la pared (flecha amarilla). Se identifican calcificaciones en el trombo (flecha blanca). La arteria pulmonar principal está dilatada.

Se pueden observar también signos secundarios como desarrollo de circulación colateral bronquial o sistémica no bronquial, patrón de perfusión en mosaico o calcificaciones vasculares (**Figura 4**).

SIGNOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

El aumento del calibre del tronco de la arteria pulmonar mayor de 29 mm^{69,70} se ha asociado con HP significativa (**Figura 5**).

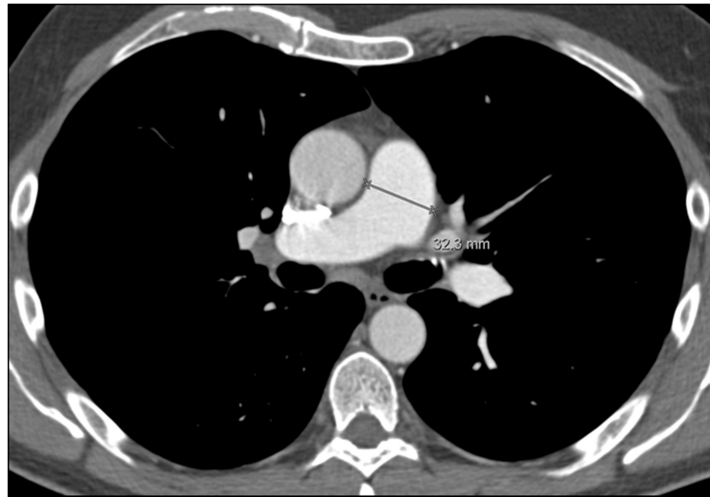


Figura 5. Aumento del calibre de la arteria pulmonar. Mide 32 mm.

SIGNOS DE DISFUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

La disfunción del VD se valora de forma óptima con ecocardiografía. No obstante, existen distintas alteraciones morfológicas en los estudios de angio-TCMD que sugieren fallo del VD.

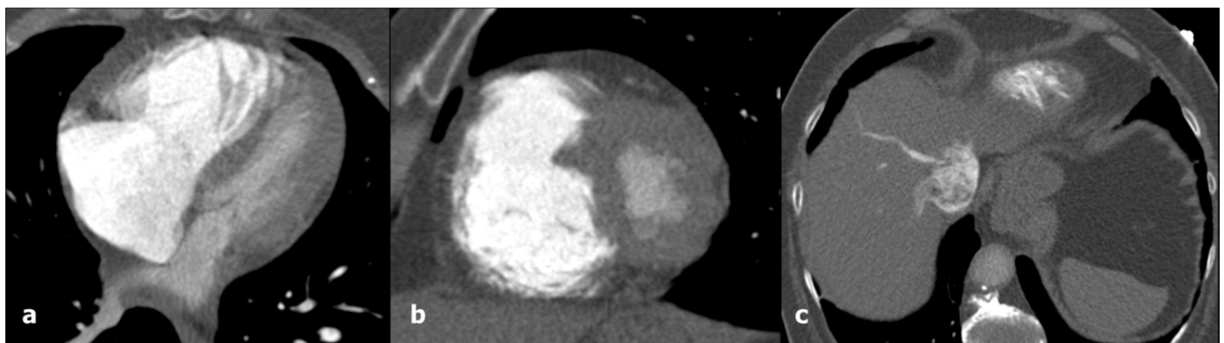


Figura 6. Signos de disfunción del VD en paciente con TEP agudo grave. (a) Aumento de la relación VD/VI, (b) Rectificación del septo interventricular, (c) Reflujo de contraste a las venas suprahepáticas.

Estos hallazgos incluyen⁷¹ (**Figura 6**):

- Dilatación del VD: el diámetro del VD es mayor que el del ventrículo izquierdo (VI).
- Rectificación o desviación del septo interventricular hacia el VI.
- Reflujo del medio de contraste desde la aurícula derecha hacia las venas suprahepáticas.

8. 3. TÉCNICAS DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZA AVANZADAS – MAPAS DE DISTRIBUCIÓN DE YODO

Las técnicas avanzadas de TC, como los mapas de distribución de yodo obtenidos en las TC de energía dual o en los estudios de sustracción de las TCMD, pueden proporcionar información funcional adicional sobre el volumen sanguíneo mediante la evaluación de la distribución de yodo en el pulmón como marcador de la perfusión pulmonar⁷². Las TC de energía dual usan los distintos valores de atenuación entre varios niveles de energía para diferenciar tejidos y materiales. Se generan así mapas de distribución de yodo. Estos mapas también se pueden elaborar sustrayendo a la angio-TCMD los valores de atenuación del parénquima pulmonar obtenidos a partir de un estudio sin contraste realizado con baja dosis de radiación (**Figura 7**).



Figura 7. Angio-TCMD y mapa de distribución de yodo. (a) Imagen del estudio sin contraste, de baja dosis, inicial. (b) Imagen de angio-TCMD. (c) Imagen del mapa de distribución de yodo obtenido de la sustracción de los dos estudios anteriores. La distribución de yodo es homogénea en el parénquima pulmonar.

Estos mapas de distribución de yodo, realmente, no son mapas de perfusión porque lo que miden es el contenido en yodo en un único punto en el tiempo. No obstante, estas imágenes sirven como un sustituto para la valoración de la perfusión⁷³. Los defectos de perfusión se ven como zonas de morfología trapezoidal de menor atenuación y corresponden a un menor contenido en yodo (**Figura 8**).

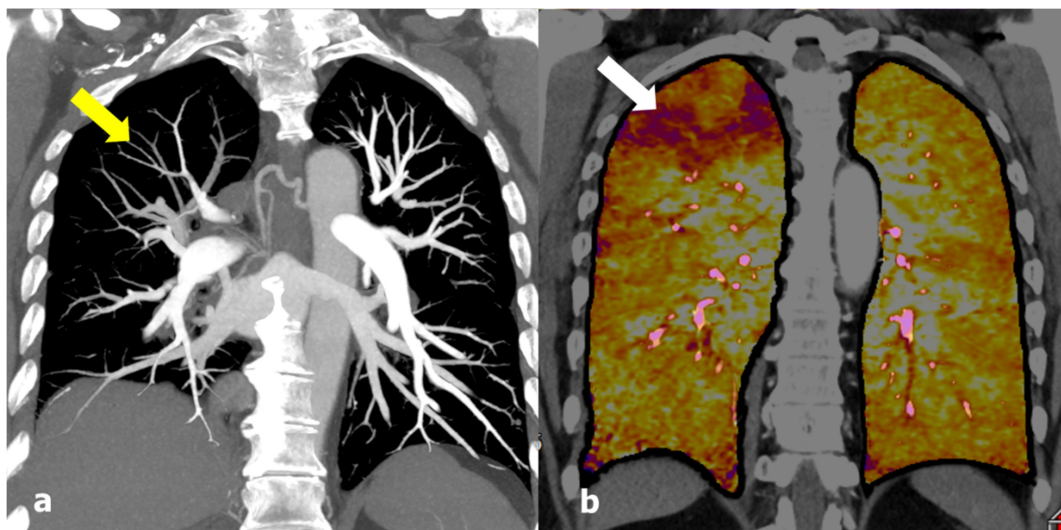


Figura 8. TEP crónico. (a) Reconstrucción MIP coronal: el LSD está menos vascularizado. Las arterias son de pequeño calibre (flecha amarilla). Hipertrofia de las arterias bronquiales. (b) Mapa de distribución de yodo en el plano coronal: en el segmento apical del LSD se observa una zona de menor atenuación (flecha blanca) que corresponde a un menor contenido de yodo.

De hecho, existe una excelente correlación entre los mapas de distribución de yodo y las imágenes de perfusión que se obtienen en las gammagrafías de V/P y en las pruebas de tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT por sus siglas en inglés: *Single Photon Emission Computed Tomography*)⁷⁴⁻⁷⁶. Se han desarrollado sistemas de puntuación que correlacionan los defectos de perfusión en los mapas de distribución de yodo con parámetros morfológicos y clínicos de la gravedad del TEP^{74,77-79}. Sin embargo, una clara limitación de estas valoraciones es la alta variabilidad interobservador y el tiempo que debe emplearse, lo que dificulta su uso en la práctica clínica habitual⁷⁶. Se han elaborado, no obstante, herramientas de cuantificación automática que consumen menos tiempo⁸⁰.

8. 4. GAMMAGRAFÍA DE VENTILACIÓN - PERFUSIÓN

Hasta finales de la década de 1990, la gammagrafía de V/P era la técnica más utilizada en los pacientes con sospecha de TEP^{81,82}. Es una modalidad segura, con pocas reacciones alérgicas⁶. El estudio PIOPED puso de manifiesto que una gammagrafía de V/Q normal excluye el diagnóstico de TEP y la coincidencia de una gammagrafía de V/Q de alta probabilidad con una sospecha clínica alta lo confirma con certeza^{81,83,84}. Su principal limitación es el mayor número de resultados no diagnósticos en comparación con la angio-TCMD^{42,81,85,86}. Es una prueba de imagen que se reserva para aquellos pacientes en los que la realización de la angio - TCMD está contraindicada (historia de alergia al contraste yodado, fracaso renal), no resulta concluyente o bien es negativa pero discordante con una alta sospecha clínica^{6,81,87}. Cuando la radiografía de tórax es normal se puede hacer sólo el estudio de perfusión para disminuir la radiación⁸⁸.

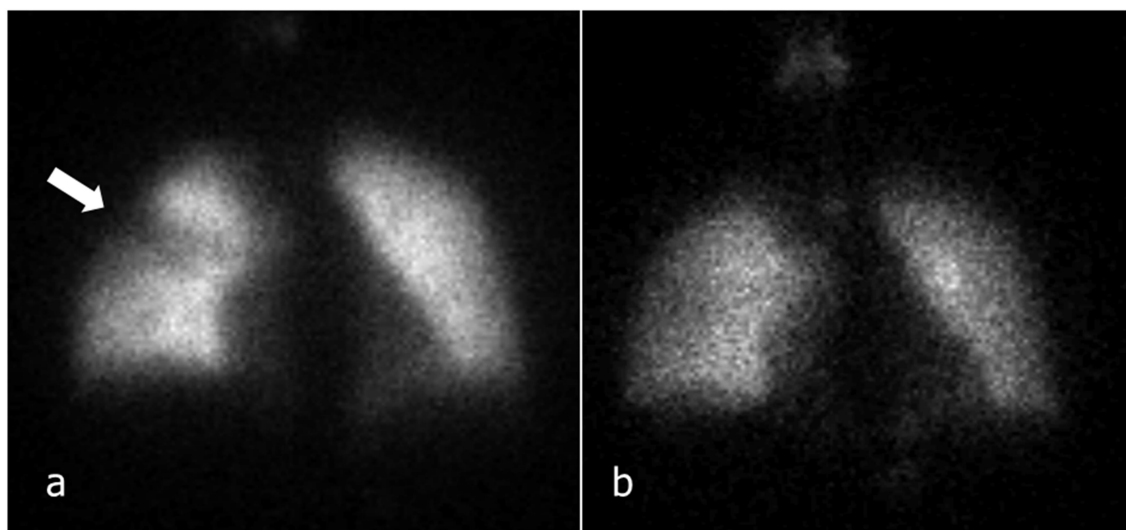


Figura 9. Sospecha clínica alta de TEP. Gammagrafía de alta probabilidad. (a) Estudio de perfusión. Proyección anterior. (b) Estudio de ventilación. Proyección anterior. Defecto de perfusión de morfología triangular y carácter segmentario en la porción lateral del LSD (flecha blanca), no congruente con el estudio de ventilación pulmonar.

8. 5. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA DE EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO

La SPECT de V/P, al ser una técnica 3D frente a la imagen planar de la gammagrafía de V/P, aumenta la precisión para la localización de los defectos de perfusión y para su cuantificación. Ofrece ventajas significativas sobre las gammagrafías de V/P, como una mayor sensibilidad y especificidad y una menor incidencia de estudios no diagnósticos⁸⁸⁻⁹⁰.

8. 6. ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR SUSTRACCIÓN DIGITAL

La ASD ha sido durante décadas la técnica de referencia para el diagnóstico del TEP⁶ pero es un método invasivo, costoso y no exento de riesgos⁹¹. Hoy en día se reserva para los casos en los que el diagnóstico concluyente de TEP no se puede establecer por otros métodos de imagen. El diagnóstico se basa en detectar un trombo en dos proyecciones, ya sea como un defecto de repleción o como la amputación de una rama pulmonar⁸¹. Se pueden identificar trombos de 1 o 2 mm en ramas subsegmentarias aunque la variabilidad interobservador es alta en este nivel de la vascularización pulmonar⁹²⁻⁹⁴.

8. 7. RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) no resulta útil en la práctica clínica habitual debido a que es poco sensible, a la alta proporción de estudios no concluyentes (artefactos de movimiento, resolución subóptima, patrones complejos de flujo) y a que su disponibilidad es escasa en una situación de urgencia⁹⁵⁻⁹⁷. Se reserva para aquellos pacientes con sospecha de TEP en los que la angio-TCMD y la gammagrafía de V/P no se pueden realizar.

8. 8. ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía no es sensible ni específica para el diagnóstico de TEP. Los signos de sobrecarga o disfunción del VD pueden deberse a otras enfermedades cardíacas o a patología respiratoria concomitante⁹⁸. Los hallazgos ecocardiográficos que indican sobrecarga del VD incluyen dilatación, disminución de la función sistólica e insuficiencia tricúspide⁹⁹⁻¹⁰¹ (**Figura 10**). Su resultado se emplea para la estratificación del riesgo de la enfermedad y tiene valor pronóstico en los pacientes diagnosticados de TEP^{100,102}.

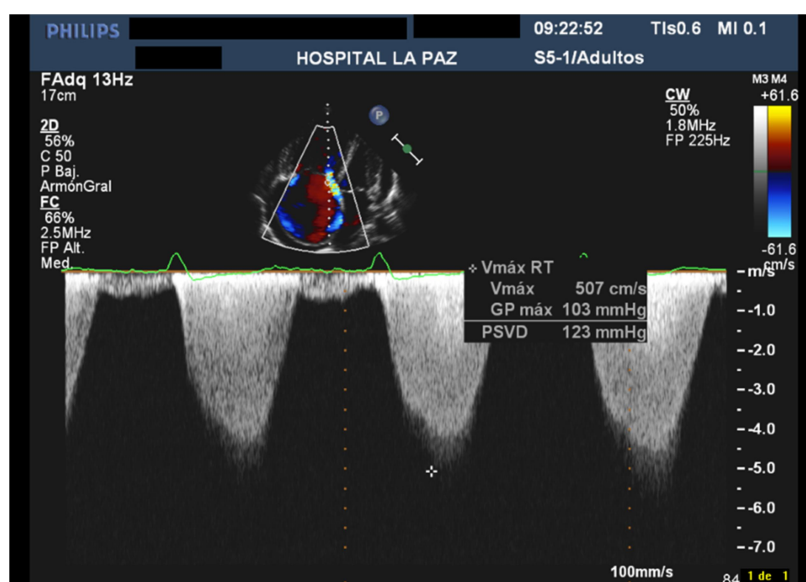


Figura 10. Ecocardiograma transtorácico. Doppler continuo de regurgitación tricúspide. Estimación de la presión sistólica del VD a partir de la velocidad máxima de regurgitación tricúspide.

8. 9. ECOGRAFÍA DOPPLER DEL SISTEMA VENOSO PROFUNDO DE LAS EXTREMIDADES

La ecografía Doppler venosa detecta la presencia de trombosis en el SVP de las extremidades pero no es definitiva para el diagnóstico del TEP. El principal criterio de trombosis es la falta de compresión completa de la vena debido a la presencia de

trombo¹⁰³ (**Figura 11**). Otros hallazgos son la ocupación de la luz vascular por material ecogénico y la falta de detección del flujo venoso en el estudio Doppler (**Figura 12**). El hallazgo de una TVP en pacientes con sospecha de TEP se considera suficiente para iniciar el tratamiento anticoagulante sin más pruebas^{87,104,105}.

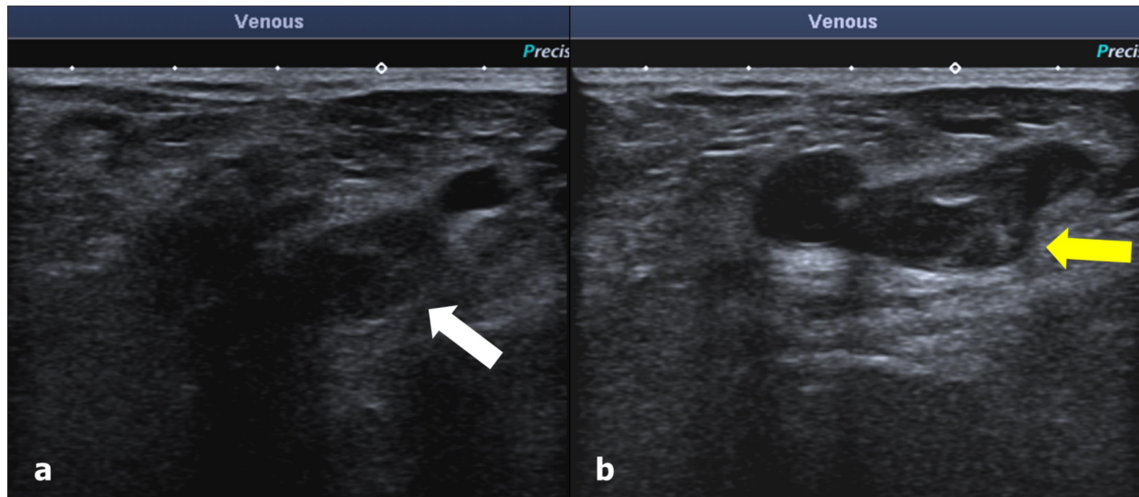


Figura 11. Trombosis de la vena femoral superficial. Ecografía Doppler. (a) Se observa contenido ecogénico en el interior de la vena femoral superficial (flecha blanca). (b) Con la maniobra de compresión, no se produce colapso de la luz (flecha amarilla).

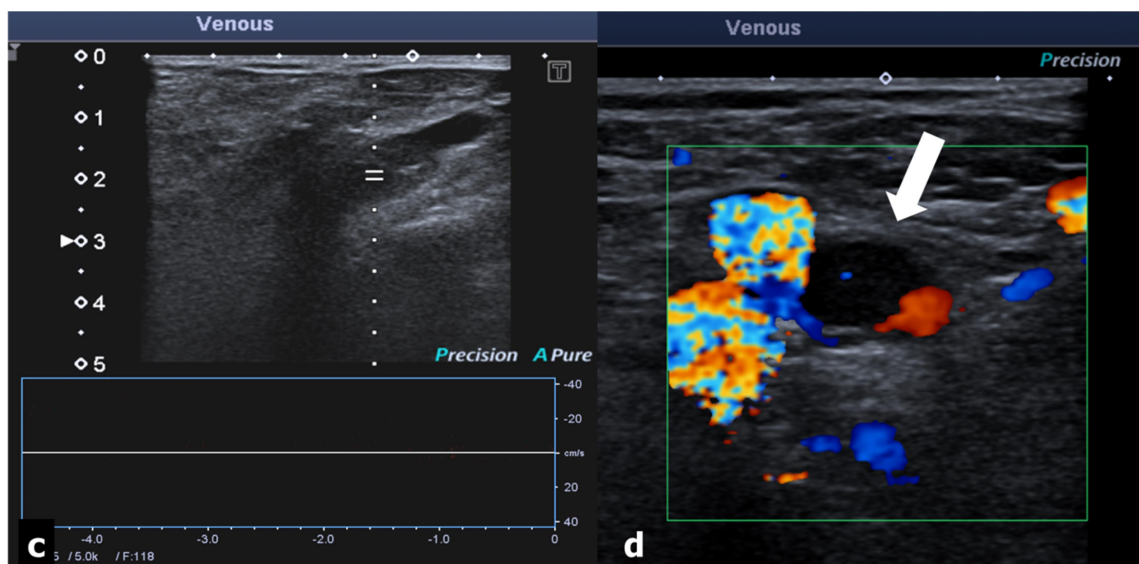


Figura 12. Trombosis de la vena femoral superficial. Ecografía Doppler. (c) En el espectro Doppler no se identifica flujo. (d) En el Doppler color no se observa relleno de color en la vena femoral superficial (flecha blanca).

9. VALORACIÓN DE LA PROBABILIDAD CLÍNICA

Tras la evaluación clínica y de laboratorio, la combinación de los síntomas y signos, a pesar de su limitada sensibilidad y especificidad, permite clasificar a los pacientes con sospecha de TEP en distintas categorías de probabilidad pre-test que se corresponden con una prevalencia creciente de TEP confirmado^{28,106–108}.

La escala de probabilidad clínica que se emplea con más frecuencia es la de Wells¹⁰⁹ (**Tabla 4**). Es simple y se basa en información que se obtiene con facilidad. La escala revisada de Ginebra también es simple y estandarizada¹¹⁰ (**Tabla 5**). Las dos han sido ampliamente validadas^{28,106,111–113}.

Tabla 4. Escala de Wells

Variables	Puntuación
Primera posibilidad diagnóstica TEP	3
Signos de TVP	3
TEP o TVP previas	1,5
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	1,5
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5
Cáncer tratado en los 6 meses previos o tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1
Probabilidad clínica	
<i>3 niveles</i>	
Baja	< 2
Intermedia	2 - 6
Alta	> 6
<i>2 niveles</i>	
Improbable	≤ 4
Probable	> 4

Tabla 5. Escala de Ginebra revisada

Variables		Puntuación
Edad > 65 años		1
TEP o TVP previas		3
Cirugía o fractura de miembro inferior en el último mes		2
Neoplasia activa		2
Dolor en el miembro inferior		3
Hemoptisis		2
Frecuencia cardíaca		
	75 - 94 lpm	3
	> 94 lpm	5
Dolor a la palpación en el trayecto venoso y edema unilateral		4
Probabilidad clínica		
Baja		0 - 3
Intermedia		4 - 10
Alta		≥ 11

Estas escalas permiten clasificar a los pacientes en tres categorías: probabilidad clínica baja, intermedia o elevada. Indistintamente de cual se use, la proporción de pacientes con TEP que se espera encontrar en la categoría de baja probabilidad es del 10 %, en la probabilidad intermedia del 30 % y en la de alta probabilidad del 65 %¹¹².

10. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

La estrategia diagnóstica depende de si el paciente está hemodinámicamente estable o inestable.

PACIENTES HEMODINÁMICAMENTE INESTABLES

Las medidas iniciales van a centrarse en restablecer la perfusión con líquidos intravenosos, soporte vasopresivo, oxigenación, e incluso intubación y ventilación mecánica. Si el paciente se estabiliza tras las maniobras de resucitación y la sospecha de TEP es alta, se prefiere anticoagulación inmediata y realización posterior de pruebas de imagen para el diagnóstico definitivo. Si la inestabilidad hemodinámica persiste, con el consiguiente riesgo de muerte del paciente, y la sospecha de TEP es alta, se pospone la realización de las pruebas de imagen y se realiza empíricamente la administración de fibrinolíticos seguida de tratamiento anticoagulante. En la **Figura 13** se recoge la estrategia diagnóstica y de tratamiento en los pacientes hemodinámicamente inestables con sospecha clínica de TEP.

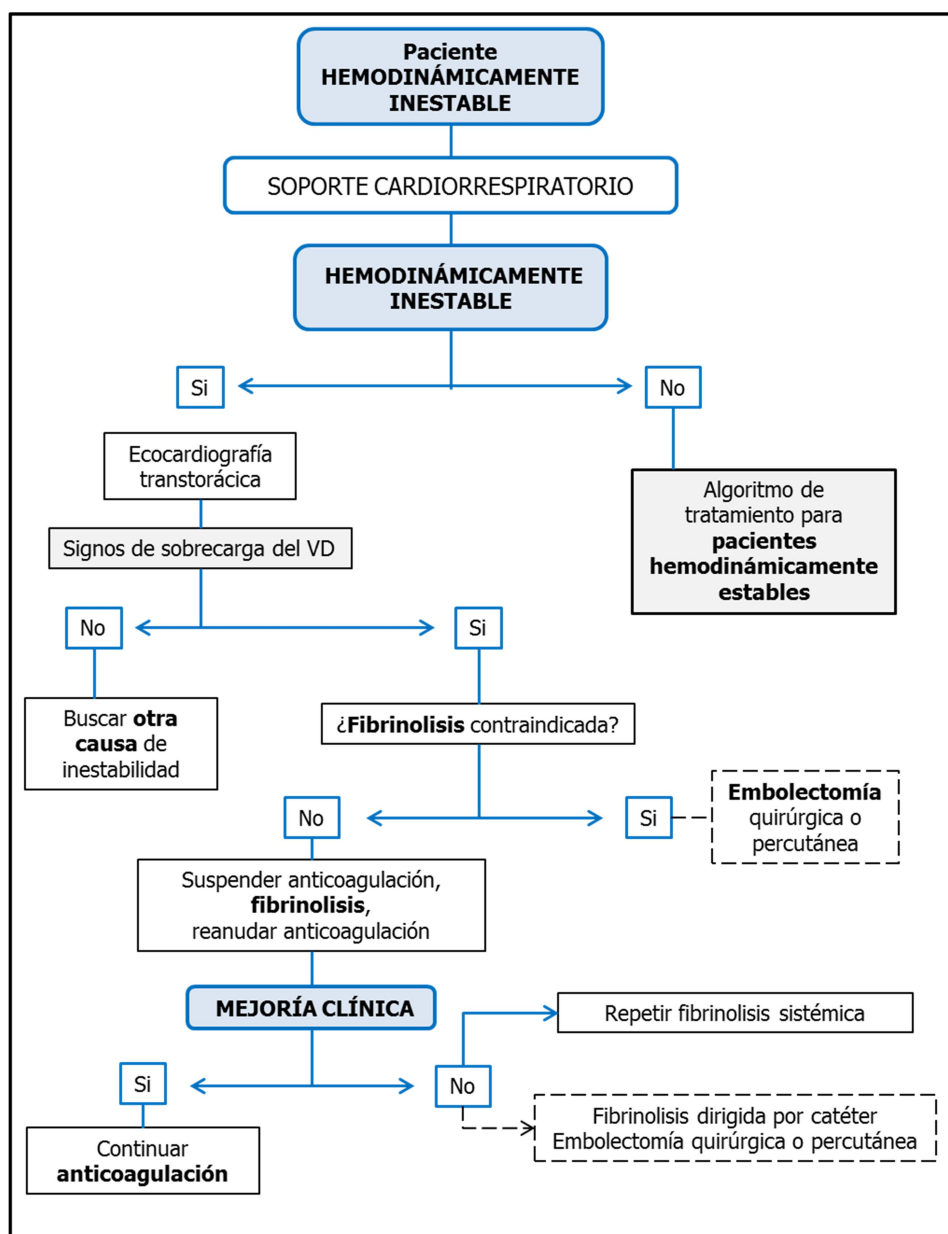


Figura 13. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en el paciente hemodinámicamente inestable con sospecha clínica de TEP (adaptado de ¹¹⁴).

PACIENTES HEMODINÁMICAMENTE ESTABLES²⁸

La angio-TCMD es la prueba diagnóstica de elección. La gammagrafía de V/P se reserva para los pacientes en los que la angio-TCMD está contraindicada (insuficiencia renal crónica grave en paciente que no está en hemodiálisis, alergia al contraste), no es concluyente o bien es negativa y la sospecha clínica es muy alta.

En la **Figura 14** está representada la estrategia diagnóstica basada en la angio-TCMD.

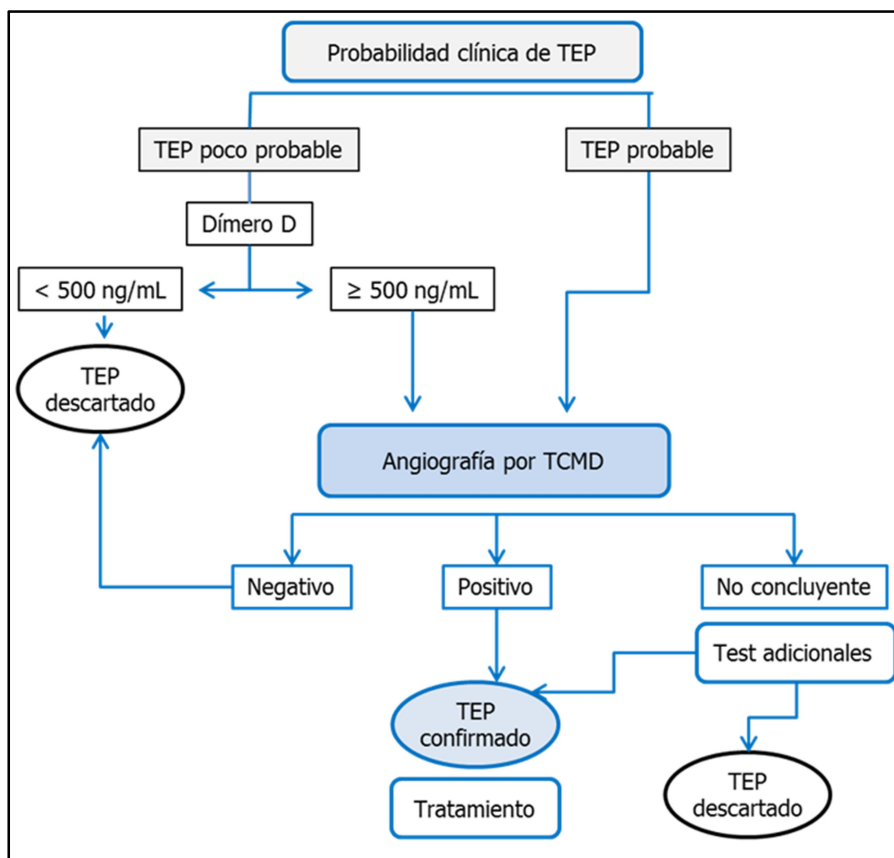


Figura 14. Estrategia diagnóstica en los pacientes hemodinámicamente estables con sospecha de TEP (adaptado de ¹¹⁵).

En los pacientes con sospecha de TEP a los que se realiza una angio-TCMD, ésta puede ser:

- **positiva:** confirma el diagnóstico y se debe iniciar el tratamiento.
- **negativa:** la probabilidad de TEP es baja. No son necesarias más pruebas salvo que la sospecha clínica sea alta.
- **no concluyente:** es necesaria una prueba de imagen alternativa, normalmente una gammagrafía de V/P.

La estrategia diagnóstica en los pacientes en los que se realiza una gammagrafía de V/P está recogida en la **Figura 15**.

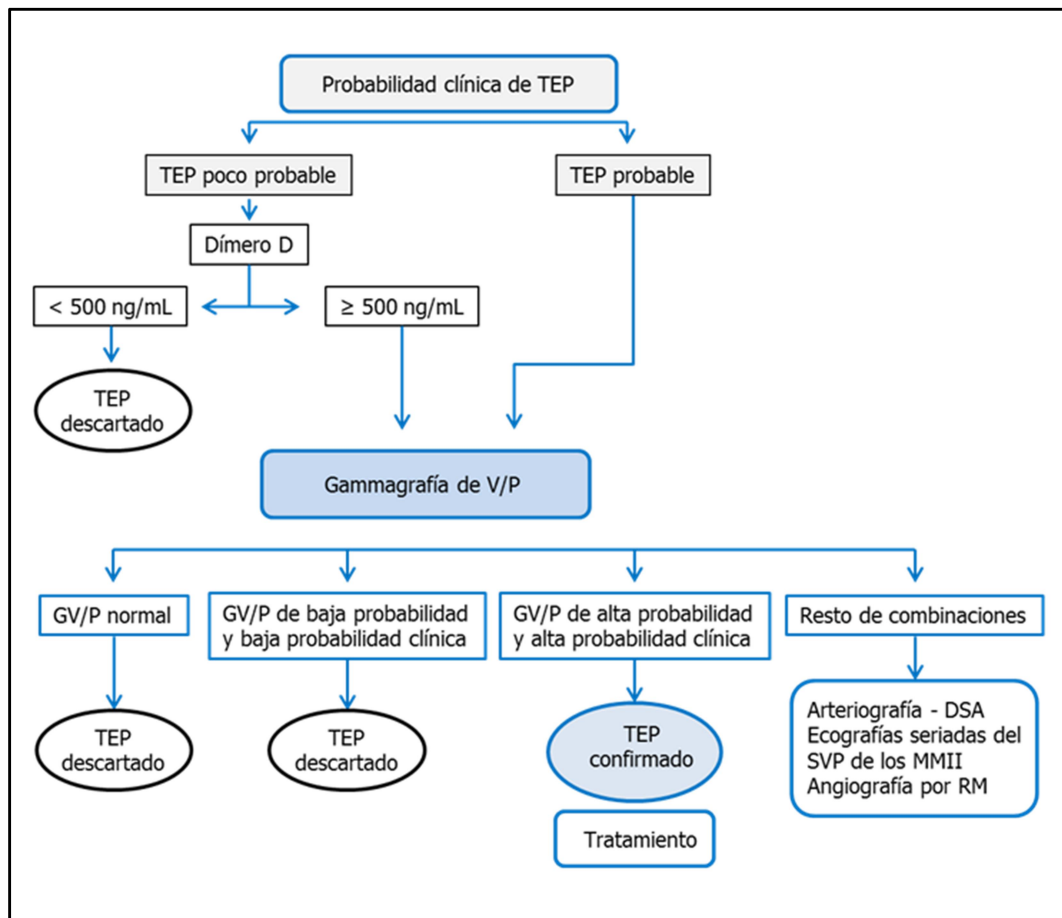


Figura 15. Estrategia diagnóstica basada en la gammagrafía de V/P en los pacientes hemodinámicamente estables con sospecha clínica de TEP (adaptado de ¹¹⁵).

En los pacientes a los que se realiza una gammagrafía de V/P, el manejo depende de la interpretación de los resultados en el contexto de la probabilidad pre-test para TEP.

- Si la gammagrafía de V/P es normal, excluye el diagnóstico y no son necesarias más pruebas.

- Si la gammagrafía de V/P es de baja probabilidad y la probabilidad clínica es baja, no son necesarias más pruebas. Se debe pensar en un diagnóstico alternativo vigilando la evolución.
- Si la gammagrafía de V/P es de alta probabilidad y la probabilidad clínica es alta, aquella es diagnóstica y es necesario empezar el tratamiento
- En el resto de combinaciones de resultado gammagráfico y probabilidad clínica, los resultados son indeterminados y son necesarias más pruebas para confirmar o descartar el diagnóstico de TEP.

11. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Se han identificado varios marcadores clínicos, analíticos y radiológicos de disfunción del ventrículo derecho como factores de mal pronóstico.

A. Marcadores clínicos: Los síntomas clínicos y los signos de fallo agudo del VD indican un alto riesgo de muerte precoz. En el Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE), la inmovilización por enfermedad neurológica, la edad mayor de 75 años y el cáncer, estaban asociados con un mayor riesgo de muerte en los primeros tres meses después de un episodio de ETEV aguda¹¹⁶.

B. Marcadores de imagen: La disfunción del VD debida al TEP está asociada con un aumento de la mortalidad^{102,117–119}. La disfunción del VD en ecocardiografía puede predecir el riesgo de recurrencia y otras complicaciones^{120–122}. La dilatación del VD en la angio-TCMD tiene valor pronóstico^{118,119,123}.

C. Marcadores analíticos: La sobrecarga de presión del VD provoca la liberación de BNP o de N-terminal-proBNP (NT-proBNP). Los niveles plasmáticos reflejan la gravedad

del compromiso hemodinámico y de la disfunción del VD en el TEP agudo^{117,124–126}. El aumento de los niveles de troponinas se ha asociado con mayor mortalidad^{125,127,128}.

Los niveles elevados de creatinina y la disminución del filtrado glomerular están relacionados con la mortalidad¹²⁹. Los niveles elevados de dímero-D están asociados con un aumento de la mortalidad a corto plazo mientras que las concentraciones menores de 1500 ng/mL tienen un valor predictivo negativo del 99 % para excluir mortalidad a los tres meses^{130–132}.

D. Trombosis venosa profunda: El diagnóstico concomitante de TVP en un episodio de TEP es un predictor independiente de muerte dentro de los primeros tres meses tras el diagnóstico¹³³.

Se han desarrollado varios modelos pronósticos que han demostrado eficacia en la valoración de los pacientes con TEP agudo. El índice de gravedad para el TEP (PESI por sus siglas en inglés: *Pulmonary Embolism Severity Index*) es el más validado^{134,135}. La principal aportación del PESI es la identificación de los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días (clase I y II). El PESI simplificado (**Tabla 6**) tiene una precisión pronóstica y una utilidad clínica similar al PESI original y mayor facilidad de uso¹³⁶. Estos modelos pronósticos ayudan a identificar a pacientes de bajo riesgo que probablemente son subsidiarios de tratamiento ambulatorio o de alta precoz.

Tabla 6. Índice de gravedad del TEP simplificado-PESI simplificado.

Variable	Puntuación
Edad > 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca > 110 lpm	1
Presión arterial sistólica > 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno < 90 %	1
Estratificación del riesgo	
Bajo	0
Alto	≥ 1

En la **Tabla 7** se resume la estratificación del riesgo de los pacientes en función de una serie de parámetros clínicos, ecocardiográficos, radiológicos, biológicos y electrocardiográficos¹³⁷.

Tabla 7. Estratificación del riesgo en los pacientes con TEP agudo.

Marcadores clínicos
Shock
Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg, al menos durante 15 min)
Escala de Ginebra revisada
PESI simplificado
Marcadores de disfunción del VD
Ecocardiografía: dilatación o disfunción sistólica del VD
Angio-TC: dilatación del VD
Elevación del BNP o del NT-proBNP
Cambios electrocardiográficos
Marcadores de necrosis miocárdica
Troponinas I o T elevadas

12. TRATAMIENTO

El tratamiento fundamental del TEP es la anticoagulación. Los pacientes con un TEP confirmado objetivamente deben iniciar tratamiento tan pronto como sea posible si no existen contraindicaciones. Los pacientes con una probabilidad clínica alta deben recibir tratamiento anticoagulante durante el proceso diagnóstico¹³⁸.

En la **Figura 13** está recogido el algoritmo de tratamiento del paciente clínicamente inestable con sospecha de tromboembolismo pulmonar. Dada la situación clínica del paciente hay que empezar el tratamiento anticoagulante sin confirmación diagnóstica. Ésta se pospone hasta que el paciente esté estable.

En la **Figura 16** recogemos el algoritmo de tratamiento para los pacientes hemodinámicamente estables.

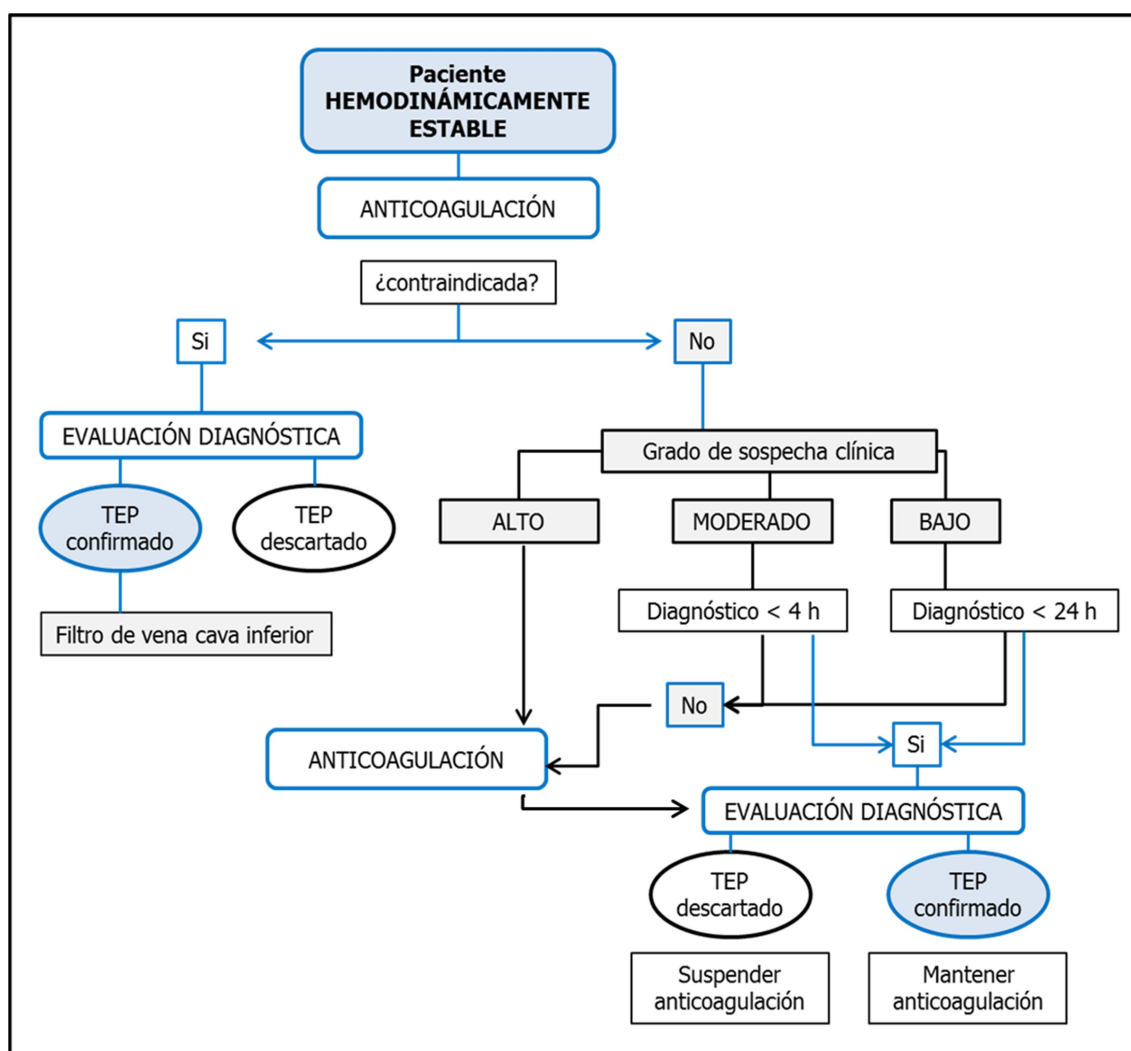


Figura 16. Algoritmo de tratamiento en el paciente hemodinámicamente estable con sospecha clínica de TEP (adaptado de ¹¹⁴).

ANTICOAGULACIÓN¹³⁸⁻¹⁴²:

1. TRATAMIENTO AGUDO (0 a 10 días)

El objetivo es evitar la progresión de la trombosis. Las opciones de tratamiento anticoagulante inicial incluyen heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea, heparina no fraccionada (HNF) subcutánea o intravenosa, fondaparinux subcutáneo o

los anticoagulantes orales de acción directa inhibidores orales del factor Xa rivaroxaban y apixaban. La anticoagulación inicial en niveles terapéuticos correctos influye en la eficacia a corto y a largo plazo. Salvo en aquellos casos de riesgo hemorrágico alto, se debe iniciar el tratamiento de forma muy temprana dado que el retraso aumenta el riesgo de embolización y de muerte¹⁴³.

2. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO (a partir de los 10 días)

El objetivo es evitar la progresión de la trombosis y la recurrencia precoz. La duración del tratamiento tras un periodo inicial de anticoagulación depende de la naturaleza del TEP (provocado o idiopático), de la existencia de episodios previos (ETEV de repetición), de la persistencia de factores de riesgo, del riesgo de sangrado o de recurrencia y de las preferencias del paciente. Las guías de práctica clínica^{138,141} establecen recomendaciones que orientan y facilitan la decisión terapéutica en los pacientes con ETEV.

Las opciones para un tratamiento a largo plazo incluyen anticoagulantes orales (inhibidores del factor Xa, inhibidores directos de la trombina directa y antagonistas de la vitamina K) y anticoagulantes subcutáneos parenterales (HBPM y fondaparinux). La elección entre estas opciones depende de la experiencia y elección del clínico, de las características (riesgo de hemorragia, comorbilidades) y preferencias de los pacientes¹⁴⁴ y de la disponibilidad y conveniencia del fármaco.

3. ANTICOAGULACIÓN EXTENDIDA:

El objetivo es evitar nuevas recurrencias de la ETEV. Los pacientes con ETEV idiopática, de repetición o provocada con alto riesgo de recurrencia (cáncer, dímero-D elevado...) son candidatos a una anticoagulación extendida sin fecha programada de finalización. En todos estos casos es importante realizar una valoración del riesgo

hemorrágico del paciente y reevaluar periódicamente el riesgo / beneficio de mantener la anticoagulación.

FIBRINOLISIS

La acción de los fármacos fibrinolíticos consiste en potenciar la fibrinólisis fisiológica mediante la activación del plasminógeno para aumentar la producción de plasmina y descomponer rápidamente los trombos recientes¹⁴⁵. El tratamiento fibrinolítico del TEP agudo restaura la perfusión pulmonar más rápidamente que la anticoagulación con HNF⁶. La resolución precoz de la obstrucción vascular pulmonar conduce a una rápida reducción de la presión y resistencia de la arteria pulmonar, con una mejoría de la función del VD.

El tratamiento fibrinolítico está indicado en los pacientes con TEP hemodinámicamente inestable, en ausencia de contraindicaciones absolutas y / o relativas^{6,141,146}. Las contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento se recogen en la **Tabla 8**. En la mayor parte de los pacientes con TEP sin hipotensión se recomienda no realizar fibrinólisis. En pacientes con TEP que empeoran tras comenzar el tratamiento anticoagulante pero no han desarrollado hipotensión se podría realizar fibrinólisis si el riesgo hemorrágico es bajo¹⁴¹.

Tabla 8. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico^{1,6,137,138}

Contraindicaciones absolutas*
Antecedentes de hemorragia intracraneal
Ictus isquémico cerebral en los 3 meses anteriores
Enfermedad cerebrovascular estructural conocida (malformación arteriovenosa)
Neoplasias intracraneales
Cirugía cerebral o del canal medular en las tres semanas previas
Sangrado activo o diátesis hemorrágica
Traumatismo craneoencefálico reciente de alta energía
Sospecha de disección aórtica
Contraindicaciones relativas
Accidente isquémico transitorio cerebral en los 6 meses previos
Tratamiento con anticoagulantes orales
Embarazo o primera semana post-parto
Punción vascular en localización no compresible
Hipertensión arterial refractaria en el momento del diagnóstico (PAS > 180 mmHg)
Reanimación cardio-pulmonar traumática o prolongada
Enfermedad hepática avanzada
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

*Las contraindicaciones absolutas pueden ser relativas si la vida del paciente está en riesgo

La fibrinólisis puede ser sistémica o bien dirigida por catéter al lecho vascular pulmonar. Se recomienda el tratamiento trombolítico sistémico aunque los pacientes con mayor riesgo hemorrágico pueden beneficiarse de la fibrinólisis dirigida por catéter siempre y cuando se disponga de recursos y de un equipo médico con experiencia en esta técnica¹⁴¹.

FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR

Los filtros de vena cava inferior (VCI) no son un tratamiento del TEP agudo pero si están indicados cuando existen contraindicaciones o complicaciones secundarias al tratamiento anticoagulante, sangrado activo, recurrencias tromboembólicas pese a mantener un INR adecuado y en los casos de compromiso cardiorrespiratorio grave^{138,146}. En pacientes con contraindicaciones temporales para el tratamiento anticoagulante se debe implantar un filtro de VCI recuperable^{1,138,141}. Si se decide implantar un filtro permanente de VCI o no es posible la recuperación de un filtro, la anticoagulación debe reiniciarse cuando las contraindicaciones a la misma o el riesgo de sangrado activo hayan desaparecido¹.

13. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Las guías de práctica clínica recomiendan realizar tratamiento anticoagulante de duración limitada en la mayoría de pacientes con ETEV, pero el alto riesgo de recurrencia hace que muchos pacientes requieran un tratamiento más prolongado^{141,147-149}. Aunque la anticoagulación prolongada es eficaz, el riesgo de recidiva permanece cuando esta se retira y se desconoce cuál debe ser la duración óptima del tratamiento.

La duración recomendada de la profilaxis secundaria en el TEP ha variado a lo largo de los años, con un mínimo de tres meses y un tiempo total de anticoagulación de hasta 6, 12 meses o incluso indefinido^{145,147,150,151}. La última edición de la guía del American College of Chest Physicians¹⁴¹ sugiere como la duración del tratamiento más adecuada 3 meses en los pacientes con ETEV no idiopática y recomienda prolongar la anticoagulación, sin fecha programada de finalización, en aquellos con ETEV idiopática de repetición o asociada al cáncer.

El género del paciente, la trombofilia, la trombosis venosa residual, el dímero-D elevado y el cáncer activo son determinantes en muchos pacientes para decidir el tiempo de mantenimiento de la anticoagulación. En la **Tabla 9** recogemos la duración de la profilaxis secundaria en el TEP¹⁴¹. En cualquier caso, antes de tomar una decisión definitiva es necesario informar al paciente y tener en cuenta su opinión.

Tabla 9. Duración de la profilaxis secundaria en el TEP agudo.

3 meses
Factores de riesgo transitorio
Primer episodio idiopático no grave, sin marcadores de recidiva durante el seguimiento (trombofilia, cáncer oculto, trombosis venosa residual, dímero-D elevado)
Duración del tratamiento - largo plazo*
Factores de riesgo persistentes
Primer episodio idiopático grave o con marcadores de recidiva durante el seguimiento
Segundo episodio

El riesgo hemorrágico condiciona individualmente la duración. *El tiempo en la duración a largo plazo no está establecido. En muchos casos, tras la valoración individual, es indefinido.

La decisión de mantener la anticoagulación debe estar basada principalmente en el balance entre el riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia y ha de reevaluarse periódicamente.

14. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

Los pacientes con diagnóstico de TEP tienen una mortalidad a 30 días por todas las causas entre el 9 % y el 11 % y una mortalidad a tres meses que oscila entre el 8,6 % y el 17 %^{116,138,141,152-154}.

El periodo de seguimiento comienza al finalizar el tratamiento inicial. El objetivo principal es evitar las recidivas manteniendo el tratamiento anticoagulante durante un periodo de tiempo que se establece en función del riesgo de recidiva frente al riesgo hemorrágico del tratamiento. En la **Tabla 10** se recogen los principales factores de riesgo para sangrado durante el tratamiento anticoagulante.

Tabla 10. Factores de riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante

Factores de riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante
Edad avanzada (> 75 años)
Sangrado previo del tracto gastrointestinal
Infarto cerebral previo, tanto hemorrágico como isquémico
Enfermedad crónica hepática o renal
Tratamiento concomitante con antiagregantes
Otras enfermedades graves, agudas o crónicas
Mal control de la anticoagulación
Monitorización subóptima del tratamiento anticoagulante

No existe ninguna evidencia de cuál debe ser la monitorización clínica durante el seguimiento ni de las pruebas complementarias que deben realizarse. En la **Figura 17** se recoge el protocolo de seguimiento de la Consulta de Enfermedad Tromboembólica Venosa del Hospital Universitario La Paz (HULP).

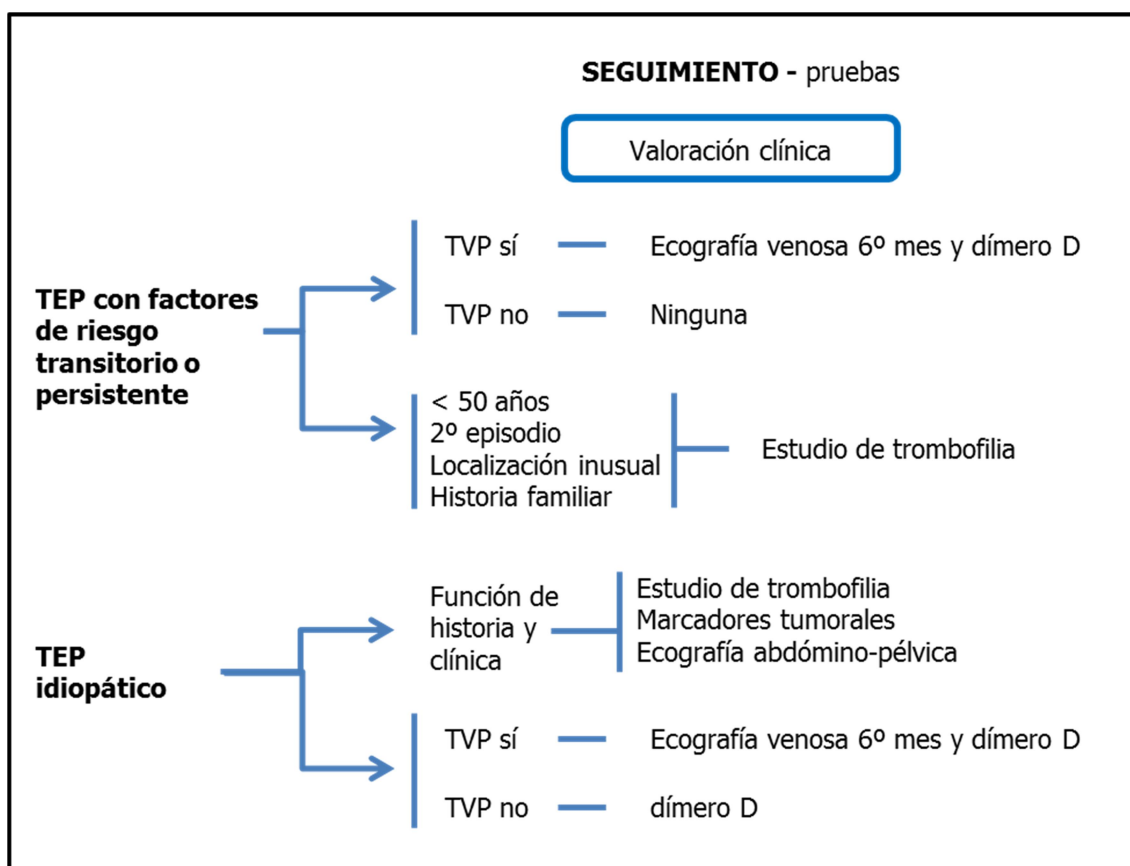


Figura 17. Protocolo de seguimiento del TEP en la Consulta de Enfermedad Tromboembólica Venosa del Hospital Universitario La Paz.

En nuestro centro se realiza una valoración clínica en la fase inicial, a los 3 y 6 meses y en cada visita posterior cuya fecha depende de si se suspende o no la anticoagulación. En los pacientes que continúan en tratamiento se reevalúa el riesgo-beneficio de mantener la anticoagulación. Se realiza siempre una angio-TCMD de control antes de suspender el tratamiento anticoagulante. En el caso de que se identifiquen trombos residuales, el tratamiento no se suspende y se reevalúa al paciente en 6 meses – 1 año.

14.1. RESOLUCIÓN

Con frecuencia, la resolución de la trombosis con el tratamiento no es completa. En las series publicadas las tasas de resolución varían entre el 31 y el 85 % y estos estudios son muy heterogéneos, difiriendo en los tiempos en los que se realizan los controles (de 1 semana a 9 meses después del diagnóstico de TEP) y en las técnicas de imagen empleadas para realizar los mismos (gammagrafía de V/P, angio-TC y ASD)¹⁵⁵⁻¹⁶⁰.

14.2. RIESGO DE RECURRENCIA

La ETEV puede considerarse una enfermedad crónica dado que tras un primer episodio el riesgo de recurrencia persiste durante toda la vida del paciente. El riesgo de recurrencia es mayor durante las dos primeras semanas y disminuye con el tiempo¹⁶¹. Los factores de riesgo de recurrencia durante el periodo inicial incluyen patologías como el cáncer o bien el fracaso para alcanzar rápidamente niveles terapéuticos de anticoagulación¹⁶²⁻¹⁶⁴. La proporción de pacientes con recurrencias tardías (más de seis meses después del episodio inicial) llega a 13 % el primer año, 23 % a 5 años y 30 % a 10 años¹⁶³.

Los siguientes factores de riesgo pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia en el seguimiento a largo plazo¹⁶²⁻¹⁶⁴:

- uno o más episodios previos de ETEV
- síndrome antifosfolípido
- trombofilia hereditaria
- trombosis residual en venas proximales

- mantenimiento de tratamiento hormonal
- niveles de dímero-D elevados, ya sea durante o tras finalizar el tratamiento anticoagulante^{165,166}
- neoplasia activa o tratamiento quimioterápico.
- género masculino

14.3. RIESGO DE DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación a largo plazo del TEP agudo. Se estima que la incidencia es del 0,1 - 9,1 %, con el desarrollo de la mayor parte de los casos en los primeros dos años tras el episodio agudo^{12,167-169}.

La causa primaria de la HPTEC es la obstrucción tromboembólica proximal de las arterias pulmonares^{170,171} y el remodelado distal de la circulación pulmonar¹⁷². Esto conduce a un aumento de la presión en la arteria pulmonar y a un fallo progresivo del VD. La anticoagulación inadecuada, un gran volumen de trombo, la presencia de trombo residual y la recurrencia de la ETEV pueden contribuir al desarrollo de la HPTEC^{12,173-175}.

La sintomatología suele ser insidiosa y está ausente en las fases precoces de la enfermedad. El diagnóstico no se realiza habitualmente hasta que la enfermedad se encuentra en un estadio tardío, lo que limita las opciones terapéuticas y empeora el pronóstico. Por todo ello es importante su sospecha y despistaje durante el seguimiento clínico de los pacientes con TEP agudo. Cuando los síntomas están

presentes, estos pueden ser similares a los del TEP agudo o a los de la HP idiopática¹⁷⁶.

El diagnóstico de HPTEC se basa en los hallazgos obtenidos tras tres meses de tratamiento anticoagulante efectivo para diferenciarlo del TEP subagudo. Estos hallazgos son¹⁷⁶:

- presión en la arteria pulmonar principal igual o mayor a 25 mmHg, con una presión de enclavado pulmonar menor de 15 mmHg
- defectos de perfusión no coincidentes con defectos de ventilación en la gammagrafía de V/P o signos específicos de diagnóstico de HPTEC por angio-TCMD, RM o ASD.

En la **Figura 18** se recoge el algoritmo diagnóstico.

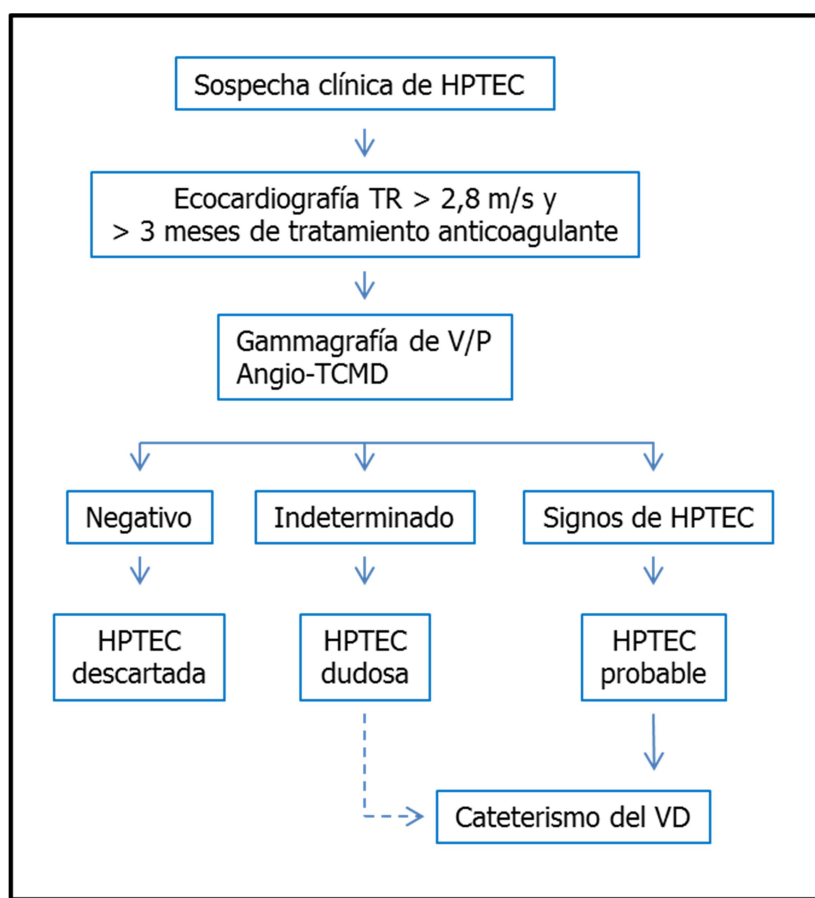


Figura 18. Algoritmo para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (adaptado de^{6,177-179}).

La gammagrafía de V/P ha sido la prueba de despistaje con una sensibilidad del 96 - 97 % y una especificidad del 90 - 95 % para el diagnóstico¹⁸⁰. La angio-TCMD también es un método preciso con una sensibilidad del 96 %, especificidad del 95 % y una exactitud del 96 % para la detección de la HPTEC^{68,181,182}.

Los criterios por TC y anatomía patológica de la HPTEC se recogen en la **Tabla 11**⁶³:

Tabla 11. Criterios por TC y anatomía patológica de la HPTEC

Criterio	Hallazgos patológicos	Hallazgos en angio-TC
PRIMARIOS		
Cambios en las arterias pulmonares	Trombos organizados	Defectos de repleción excéntricos adheridos a la pared
		Estenosis u obstrucción
		Dilataciones post-estenóticas
Cambios por la HP	Membranas intravasculares	Defectos de repleción intraluminales lineales
	Dilatación y cambios ateroscleróticos	Dilatación de la AP y/o calcificaciones
		Hipertrofia o dilatación del VD
		Vasos tortuosos
		Colaterales arteriales sistémicas
		Derrame pericárdico
SECUNDARIOS		
	Arteriopatía de pequeño vaso	Patrón de perfusión en mosaico y variaciones en el tamaño de los vasos segmentarios

Los pacientes con HPTEC establecida tienen un deterioro marcado de su capacidad de ejercicio y, con frecuencia, presentan disnea que coincide con síntomas de insuficiencia cardiaca grado III o IV de la NYHA^{12,183}. En los pacientes que no se tratan

quirúrgicamente, la consecuencia de la HPTEC es la insuficiencia cardiaca derecha y la muerte.

En la **Figura 19** se recoge un algoritmo de tratamiento⁶.

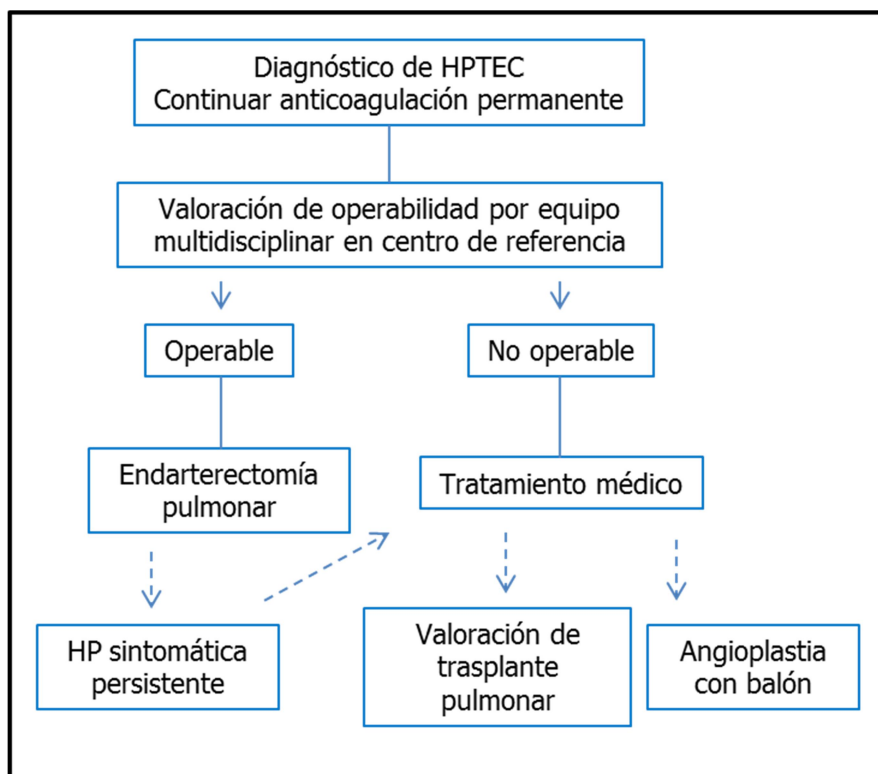


Figura 19. Algoritmo para el tratamiento de la HPTEC.

El tratamiento de elección de la HPTEC es la trombo-endarterectomía pulmonar¹⁷⁶. No siempre es posible realizar esta técnica debido a la localización anatómica de la trombosis residual o a las características del paciente, y sólo está disponible en centros especializados. La mortalidad perioperatoria es del 4,8 % o incluso menor en centros con gran volumen de pacientes¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

Los pacientes no operables o aquellos que tienen HP residual tras la endarterectomía tienen un pronóstico malo. En estos pacientes, una alternativa para el tratamiento quirúrgico es la angioplastia con balón¹⁸⁷⁻¹⁹¹.

El tratamiento médico está indicado durante el tiempo de espera hasta que se realiza el tratamiento quirúrgico, en los casos de HPTEC inoperable o bien, si existe HP persistente o residual tras la endarterectomía. El tratamiento médico óptimo consiste en la administración de anticoagulantes, diuréticos, y oxígeno, en casos de fallo cardíaco e hipoxemia. Se recomienda la anticoagulación permanente, incluso tras la endarterectomía. La existencia de enfermedad de la microvascularización pulmonar justifica el uso de otros fármacos también empleados para la hipertensión arterial pulmonar^{169,176}.

JUSTIFICACIÓN

En los pacientes diagnosticados de TEP agudo habitualmente no se realiza ni se recomienda efectuar un estudio sistemático de la resolución de la obstrucción vascular tras el tratamiento anticoagulante^{6,192,193}.

En las series publicadas, las tasas de resolución varían entre el 31 y el 85 % y estos estudios son muy heterogéneos, difiriendo tanto en los tiempos en los que se realizan los controles (1 semana a 9 meses después del diagnóstico de TEP) como en las técnicas de imagen empleadas para realizar los mismos (gammagrafía de V/P, angio-TC de diferentes generaciones y ASD)¹⁵⁵⁻¹⁶⁰.

La evaluación de la presencia de trombosis residual después de la finalización del tratamiento anticoagulante podría facilitar la diferenciación entre émbolos residuales y émbolos nuevos en el diagnóstico de pacientes con sospecha de TEP recurrente¹⁹⁴ y contribuir a la realización de un despistaje precoz de la HPTEC.

La frecuencia de recurrencia de TEP tras finalizar el tratamiento anticoagulante puede ser de hasta el 10 %^{151,195,196}. Dado que las guías de práctica clínica recomiendan prolongar la anticoagulación sin fecha programada de finalización ("anticoagulación extendida") en los pacientes con ETEV recurrente¹³⁸ se requiere un diagnóstico objetivo de la trombosis para evitar los riesgos y complicaciones de un tratamiento no necesario con anticoagulantes^{138,141}.

Por otra parte, se ha postulado que la resolución incompleta de la trombosis pulmonar puede contribuir al desarrollo de la HPTEC^{181,197,198}. La incidencia acumulada de HPTEC sintomática se estima entre el 0,1 y el 8,8 % tras un primer episodio de TEP agudo^{168,199,200}, aunque su incidencia es difícil de precisar dado que inicialmente muchos casos pueden ser asintomáticos. La HPTEC es la complicación tardía más grave

del TEP agudo y se asocia a una morbilidad elevada. Se desconocen los factores de riesgo que condicionan una resolución incompleta de los trombos. La extensión de la trombosis en el momento del diagnóstico, el tipo de tratamiento, la duración y la adherencia al mismo pueden estar implicados. La importancia de los factores demográficos, las enfermedades concomitantes, los factores de riesgo para ETEV o la forma de presentación difiere entre los distintos estudios publicados^{201,202}.

Por todo lo mencionado, cabe plantearse si la valoración sistemática de la resolución de la obstrucción vascular tras el tratamiento del TEP agudo puede aportar un valor clínico adicional en los pacientes con TEP y si los factores clínicos, demográficos, enfermedades concomitantes, forma de presentación y datos de laboratorio pueden influir en la resolución de la trombosis.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La combinación de diferentes factores clínicos, analíticos y de la angiografía pulmonar por tomografía computarizada puede establecer un modelo predictivo de resolución de la trombosis pulmonar en los pacientes diagnosticados de tromboembolismo pulmonar agudo, tras 6 meses de tratamiento anticoagulante.

OBJETIVO PRIMARIO

Analizar si existen factores que se asocien con la resolución completa o no del tromboembolismo pulmonar agudo tras 6 meses de tratamiento anticoagulante y desarrollar un modelo predictivo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar la presencia de tromboembolismo residual en la TCMD de control realizada a los 6 meses del tratamiento anticoagulante.
2. Valorar el grado de obstrucción vascular mediante TCMD en el momento del diagnóstico del TEP agudo.
3. Valorar el grado de obstrucción vascular mediante TCMD a los 6 meses de tratamiento anticoagulante en los pacientes diagnosticados de TEP agudo.
4. En los pacientes con TEP no resuelto tras 6 meses de tratamiento anticoagulante, analizar si existen factores que se asocien con la presencia de TEP persistente o TEP crónico y desarrollar un modelo predictivo.

5. Valoración de la evolución de los parámetros de la angio-TCMD "diámetro de la arteria pulmonar" y "relación VD/VI" en el diagnóstico y en los estudios de control.
6. Analizar si existen factores que se asocien con el grado de obstrucción vascular en la angio-TCMD en el diagnóstico y elaborar un modelo predictivo.
7. Concordancia interobservador en el diagnóstico de TEP mediante TCMD.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de cohortes realizado en el Hospital Universitario La Paz, en Madrid. Participaron el Servicio de Radiodiagnóstico y el Servicio de Medicina Interna.

Los pacientes se seleccionaron de forma consecutiva de entre los incluidos en la base de datos de la Consulta de Enfermedad Tromboembólica Venosa del HULP entre junio de 2005 y junio de 2011.

La recogida de datos se efectuó de forma retrospectiva. Se revisaron los estudios de angio-TCMD realizados en el momento del diagnóstico y en el control a los 6 meses de tratamiento. Los datos clínicos se obtuvieron de la base de datos de la Consulta de ETVE y de la historia clínica de los pacientes.

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Clínica del HULP (**Anexo 1**).

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio:

1. Pacientes diagnosticados objetivamente de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo por angio-TCMD
2. Mayores de 18 años
3. Tratamiento anticoagulante a dosis terapéuticas desde el diagnóstico del TEP hasta la realización de la angio-TCMD de control
4. Estudio de control realizado en la TCMD de 64 detectores
5. Consentimientos: consentimiento informado para la inclusión en la base de datos de la Consulta de ETEV y para la realización de la angio-TCMD.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Diagnóstico de TEP agudo en otro centro
2. Diagnóstico de TEP por otras técnicas (gammagrafía de V/P, RM, TC helicoidal, anatomía patológica)
3. Pacientes con hallazgos de TEP crónico en la angio-TCMD del diagnóstico
4. Pacientes con tratamiento fibrinolítico del TEP agudo.
5. Ausencia de los estudios en los sistemas de almacenamiento de imágenes del servicio de radiodiagnóstico
6. Controles por angio-TCMD realizados antes de 5 meses o a partir de 9 meses

3. ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDECTOR.

En todos los casos se había solicitado el consentimiento informado del paciente o de un familiar responsable, de acuerdo con el protocolo de consentimiento informado para contrastes yodados adoptado en el Servicio de Radiodiagnóstico (**Anexo 2**).

3.1 TÉCNICA

Los estudios del diagnóstico se realizaron en alguno de los siguientes equipos:

- TC Toshiba de 2 detectores
- TC Siemens de 16 detectores
- TC Toshiba de 64 detectores

En la **Tabla 12** se recogen las características técnicas de los estudios realizados en cada uno de estos equipos.

Tabla 12. Características técnicas de los equipos de TCMD.

	2 DETECTORES	16 DETECTORES	64 DETECTORES
Nombre comercial	Asteion Dual	Somaton Emotion	Aquilion One
Casa comercial	Toshiba Medical Systems, Japón	Siemens Medical Systems, Alemania	Toshiba Medical Systems, Japón
Parámetros técnicos			
Nº detectores	2	16	64
Grosor de corte	2 mm	1,5 mm	1 mm
Colimación	2 mm	0,75 mm	0,5 mm
Modulación de dosis	No	No	Si
Kilovoltaje	120 kV	100 kV	120 kV

La adquisición de los estudios se realizó en dirección cráneo-caudal desde los vértices pulmonares hasta los ángulos cardiofrénicos, en una única apnea. Si los pacientes tenían dificultades para mantener la apnea se les indicaba que respiraran suavemente.

Se utilizó contraste yodado no iónico de baja osmolaridad por vía intravenosa (concentración de yodo 300 mg/mL). La dosis administrada en nuestros protocolos varía entre 90 y 120 mL, dependiendo del equipo donde se realiza la prueba y del peso del paciente, inyectados a 4-5 mL/s con una bomba de inyección a través de una vena periférica en el brazo.

El tiempo de retardo para iniciar los estudios fue determinado mediante la técnica "bolus-tracking". Consiste en determinar la posición del cono de la arteria pulmonar en el topograma. Se realiza un corte con mínimo miliamperaje y kilovoltaje y se coloca una región de interés (ROI por sus siglas en inglés – "*region of interest*") encima del cono de la arteria pulmonar (**Figura 20**).

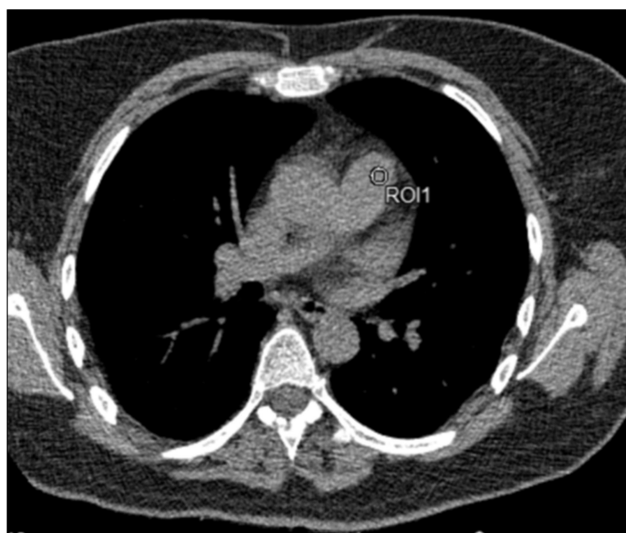


Figura 20. Localización del ROI sobre el cono de la arteria pulmonar.

Se programa que el estudio se inicie cuando el valor de atenuación detectado en el ROI alcanza el umbral de 180 unidades Hounsfield (UH) (**Figura 21**).

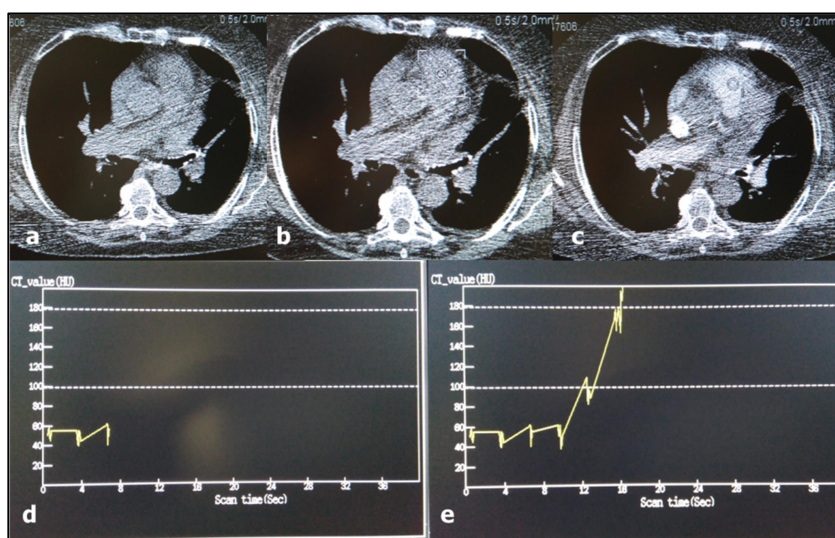


Figura 21. "Bolus tracking": (a-c) se va midiendo la atenuación en el cono de la arteria pulmonar. Cuando supera el umbral establecido (180 UH en este ejemplo) el estudio comienza. (d y e) Curva de atenuaciones.

Los estudios se revisaron en las consolas de trabajo dependientes de los equipos de las TCMD o en las estaciones de trabajo del servicio de radiodiagnóstico, recuperando las imágenes del sistema de almacenamiento (PACS por sus siglas en inglés –"picture archiving and communication system"). Se realizaron reconstrucciones multiplanares y de posprocesado de máxima intensidad de proyección (MIP) en los casos necesarios para ayudar al diagnóstico.

El protocolo de evaluación consistió en la valoración de las arterias pulmonares incluyendo los vasos subsegmentarios desde los vértices pulmonares hasta las bases. Las imágenes se estudiaron de forma estándar con un ancho de ventana de 500 UH y un centro de 50 UH para valorar el mediastino, con un ancho de ventana de 1500 UH y un centro de -500 UH para el parénquima pulmonar y con un ancho de ventana de 800 UH y un centro de 100 UH para la valoración de las arterias pulmonares. Estos datos se modificaron en función de las necesidades de cada caso.

3.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

Los criterios para el diagnóstico de TEP agudo fueron:

- a) Ausencia de relleno de la luz del vaso debido a un trombo oclusivo que puede producir aumento del calibre del vaso en comparación con otras arterias próximas de similar nivel (**Figura 22**).

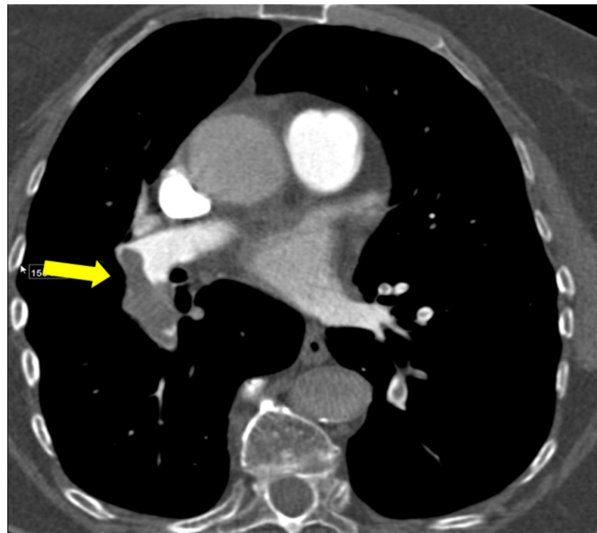


Figura 22. TEP agudo. Reconstrucción coronal oblicua. Se observa un trombo prácticamente oclusivo en la arteria principal derecha que se extiende a la arteria interlobar que está dilatada (flecha amarilla).

b) Defecto de repleción parcial rodeado por contraste (**Figura 23**).

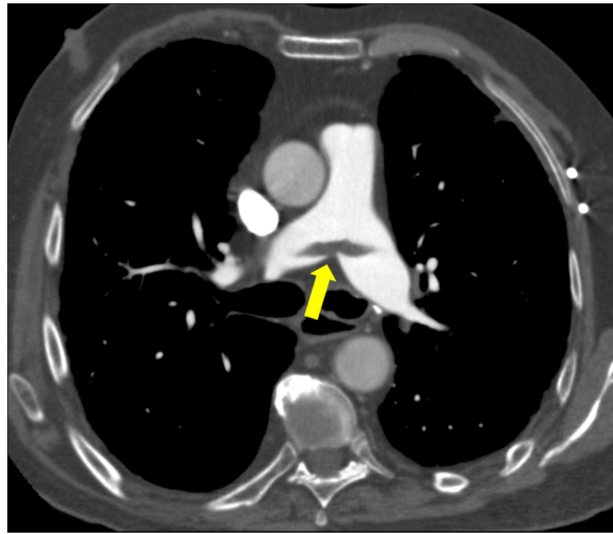


Figura 23. TEP agudo. TC en el plano axial. Defecto de repleción acabalgado en la bifurcación de la arteria principal (flecha amarilla).

c) Defecto de repleción periférico que forma ángulos agudos con la pared de la arteria (**Figura 24**).



Figura 24. TEP agudo. Reconstrucción en el plano sagital. Defectos de repleción múltiples en ramas segmentarias y subsegmentarias del LSD, del LM y del LID.

No se valoró la presencia en el parénquima pulmonar de atelectasias o consolidaciones aunque sí se recogieron los casos en los que había imágenes claras de infarto pulmonar (consolidación periférica de morfología triangular y base pleural) y de derrame pleural (**Figura 25**).

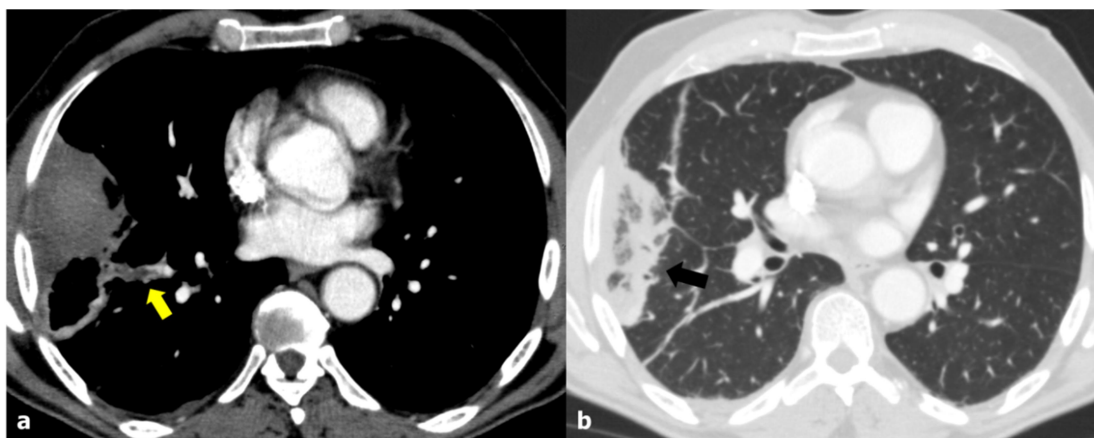


Figura 25. TEP agudo. TC en el plano axial. (a) Ventana de mediastino: defecto de repleción central en la arteria del segmento basal lateral del LID (flecha amarilla). (b) Ventana de parénquima: consolidación subpleural de morfología triangular en el segmento basal lateral del LID, con opacidad en vidrio deslustrado central, en relación con infarto pulmonar (flecha negra).

En la hoja de recogida de datos se registró (a) la localización de los defectos de repleción y (b) el grado de oclusión (parcial o completa) del vaso. Se anotó la localización anatómica de los trombos en función del lóbulo afecto (lóbulo superior derecho, lóbulo medio, lóbulo inferior derecho, lóbulo superior izquierdo [segmentos ápico-posterior y anterior], língula [segmentos lingular superior e inferior], lóbulo inferior izquierdo) y el territorio dentro del lóbulo (lobar, segmentario, subsegmentario)

El TEP se clasificó como: central (si estaban afectadas las arterias principales y/o lobares) o periférico (si únicamente estaban afectadas las arterias segmentarias y/o subsegmentarias).

OBSTRUCCIÓN VASCULAR POR TC

Se cuantificó el índice de obstrucción vascular por TC siguiendo el método de Qanadli²⁰³. Este método valora el número de vasos obstruidos y el grado de obstrucción (parcial o completa). Considera que la vascularización arterial de cada pulmón está compuesta de 10 arterias segmentarias (3 en los lóbulos superiores, 2 en el lóbulo medio y la lingula y 5 en los lóbulos inferiores).

La presencia de un defecto de repleción en una arteria segmentaria se puntúa como 1. La presencia de un émbolo en un nivel arterial proximal tiene un valor igual a la suma de todos los territorios distales a ese vaso. Para aportar información sobre el grado de obstrucción vascular se emplea un factor de ponderación: 1 cuando la oclusión es parcial y 2 cuando la oclusión es completa. La suma de estos valores da el valor de obstrucción vascular, cuyo máximo es de 40 puntos. Los defectos de repleción subsegmentarios aislados se consideran como una oclusión parcial de una arteria segmentaria y les corresponde un valor de 1. El índice de Qanadli se calcula dividiendo el valor de la obstrucción vascular de cada paciente por el valor máximo de obstrucción (40) y multiplicando el resultado por 100.

Del índice de Qanadli se dedujo un índice de obstrucción vascular por TC (OVTC) que consideramos grave cuando el índice de Qanadli fue $\geq 50\%$. Por último, en el índice de gravedad por TC (IGTC) clasificamos la obstrucción en tres grados: grado 1- leve si $< 25\%$, grado 2-moderado si $\geq 25\%$ pero $< 50\%$ y grado 3-grave si $\geq 50\%$.

2. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO

Se consideró que el TEP era crónico cuando existía al menos uno de estos hallazgos en la angio-TCMD⁶⁸:

- obstrucción vascular completa con disminución del calibre del vaso distal a la obstrucción (**Figura 26**)
- defectos de repleción parciales que forman ángulos obtusos con la pared de la arteria (**Figura 26**)
- afilamiento de las arterias con estenosis o dilataciones post-estenóticas
- presencia de membranas intravasculares
- recanalización de los trombos (**Figura 26**)
- calcificación de los trombos

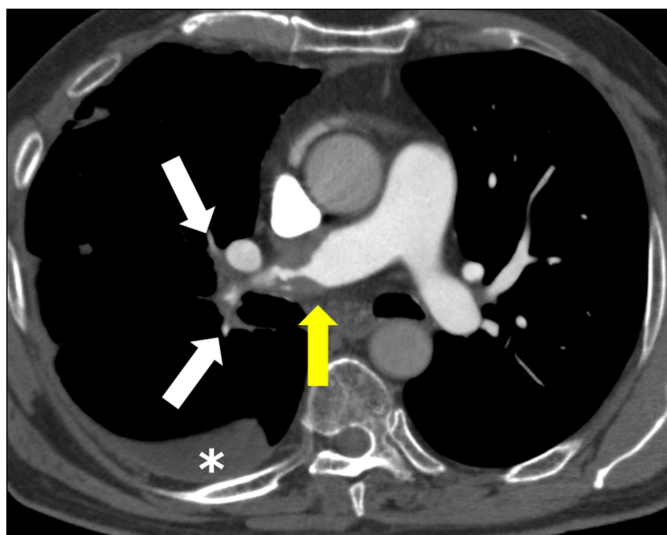


Figura 26. TEP crónico. Trombo excéntrico en la arteria principal derecha distal parcialmente recanalizado (flecha amarilla). Las ramas para el LM y LID están disminuidas de calibre (flechas blancas). Se observa derrame pleural (*).

No se valoró la presencia de signos de alteración del parénquima como cicatrices, patrón de perfusión en mosaico, opacidades focales en vidrio deslustrado o la presencia de un aporte colateral a través de arterias sistémicas bronquiales o no bronquiales.

3. DISFUNCIÓN DEL CORAZÓN DERECHO

Se evaluaron los diámetros de los ventrículos cardiacos en el plano axial. Se midió la distancia máxima entre la superficie interna de la pared libre y el septo interventricular a la altura de las válvulas tricúspide y mitral (**Figura 27**).

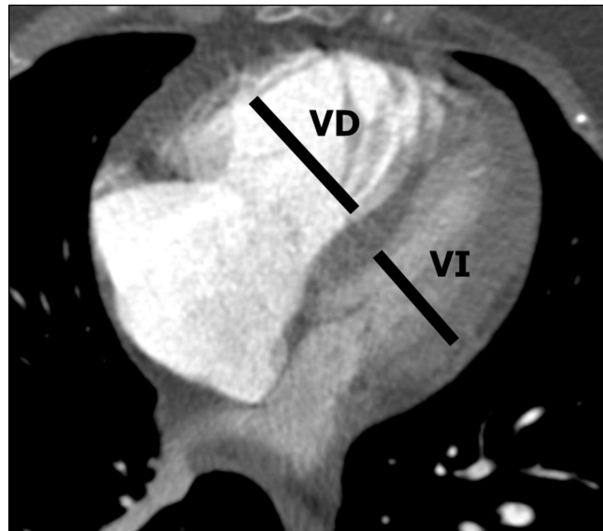


Figura 27. Imagen axial de angio-TCMD: relación VD/VI

Como signos de disfunción del corazón derecho por TCMD se recogieron:

- cociente entre el diámetro del VD y del VI (índice VD/VI) medidos en el plano axial mayor de 1
- rectificación o desplazamiento del septo interventricular hacia el VI
- reflujo de contraste desde la aurícula derecha hasta las venas suprahepáticas.

Para el análisis posterior sólo se tuvo en cuenta el índice VD/VI.

4. TAMAÑO DE LA ARTERIA PULMONAR

Se midió el diámetro de la arteria pulmonar principal, antes de su bifurcación, lateral a la aorta ascendente y en un plano perpendicular a su eje largo (**Figura 28**).

Se empleó el margen externo del contraste para definir el diámetro del vaso. El límite de la normalidad se estableció en 29 mm.



Figura 28. TEP agudo. TC en el plano axial. La arteria pulmonar principal está dilatada (32 mm).

3.3. DATOS RECOGIDOS EN EL DIAGNÓSTICO

En la angio-TCMD del diagnóstico se recogieron los siguientes datos:

- Índice de Qanadli (en porcentaje)
- Índice de obstrucción vascular por TC (OVTC): grave o no grave
- Localización anatómica: en función del lóbulo (LSD, LM, LID, LSI, LING, LII), del calibre del vaso afecto (principal, lobar, segmentario, subsegmentario) y de la lateralidad (unilateral o bilateral)
- Signos de disfunción del corazón derecho
- Tamaño de la arteria pulmonar principal
- Presencia de derrame pleural y de infarto pulmonar.

3.4. DATOS RECOGIDOS EN EL CONTROL REALIZADO A LOS 6 MESES

Los estudios de seguimiento realizados a los 6 meses del diagnóstico se clasificaron como:

1. **negativo:** cuando el estudio de control no mostraba signos de TEP agudo ni crónico
2. **positivo:** cuando mostraban signos de TEP persistente (características radiológicas de TEP agudo) o de TEP crónico.

En todos los pacientes se valoró la presencia de signos de disfunción del corazón derecho y el tamaño de la arteria pulmonar

En los pacientes con TEP persistente se determinó el índice de Qanadli y la localización anatómica.

3.5. EVALUACIÓN

Los hallazgos se anotaron en las fichas de recogida de datos diseñadas para este trabajo (**Anexo 3**).

Los 100 primeros estudios fueron valorados de manera independiente por la doctoranda y una radióloga experta en radiología torácica con más de 15 años de experiencia en la evaluación de angio-TC pulmonares. Los datos recogidos de estos estudios con doble lectura se emplearon para calcular la concordancia interobservador.

4. VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

4.1. VARIABLES RECOGIDAS AL INGRESO

Los datos que se recogieron durante el ingreso motivado por el diagnóstico del TEP agudo incluían los siguientes parámetros.

a) Características demográficas: sexo y edad.

b) Determinaciones analíticas: Están recogidas en la **Tabla 13** donde se definen los límites, unidades y tipo de muestra de estas determinaciones en el Laboratorio del HULP, en mayores de 18 años. Las muestras fueron obtenidas y procesadas siguiendo los procedimientos habituales.

Tabla 13. Determinaciones analíticas: límites, unidades y tipo de muestra

	Límites	Unidades	Muestra
Hemoglobina	V: 13 - 17,3 M: 11,5 - 15,3	g/dL	Sangre EDTA
Leucocitos	3,7 - 11,6	$\times 10^3/\mu\text{L}$	Sangre EDTA
Plaquetas	125 - 350	$\times 10^3/\mu\text{L}$	Sangre EDTA
Creatinina	V: 0,7 - 1,3 M: 0,55 - 1,02	mg/dL	Suero
Troponina*	< 0,04	$\mu\text{g/mL}$	Suero
NT-proBNP	0 - 75 años: < 125 > 75 años: < 450	pg/mL	Suero
Fibrinógeno	170 - 320	mg/dL	Sangre citratada
Actividad de protrombina	70 - 130	%	Sangre citratada
Dímero-D	< 500	ng/mL	Sangre citratada

V: varón. M: mujer

* Percentil 99

En el hemograma completo se determinó mediante citometría de flujo el número, tamaño y clasificación de células sanguíneas y plaquetas, y la concentración de hemoglobina mediante espectrofotometría de absorción en el analizador Cell-Dyn 4000 System (Abbott GmbH Diagnóstica, Germany).

La concentración de creatinina en suero se midió mediante espectrofotometría con un método cinético de Jaffé modificado, en el analizador Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics).

Las mediciones de NT-proBNP y de cTnI se realizaron en un analizador Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics) mediante un método de inmunoensayo quimioluminiscente homogéneo tipo sándwich basado en la tecnología LOCI.

La medición de la actividad de protrombina (método coagulométrico), de la concentración de fibrinógeno (método derivado a partir de la densidad del coágulo) y del dímero-D (método inmunoturbidimétrico) se realizaron en un analizador BCS 500 (Siemens Healthcare Diagnostics).

c) Manifestaciones clínicas:

- Síntomas y signos de TVP: dolor en la extremidad o tumefacción.
- Síntomas y signos de TEP: tos, hemoptisis, disnea, síncope o dolor torácico
- Índice de shock: frecuencia cardíaca (lpm) / PAS (mmHg)²⁰⁴. El índice de shock se consideró patológico cuando era mayor de 1.

4.2 VARIABLES RECOGIDAS EN EL SEGUIMIENTO

Estudio de trombofilia:

Se realizó estudio de trombofilia a los 6 meses del diagnóstico en aquellos pacientes que cumplieran uno o más de los siguientes criterios:

- edad < 45 años
- carácter idiopático del episodio de TEP
- recurrencia
- antecedentes familiares
- tromboprofilaxis previa correcta

El estudio de trombofilia incluyó las siguientes variables cuyos límites, unidades y tipo de muestra se recogen en la **Tabla 14**. Las muestras fueron obtenidas y procesadas siguiendo los procedimientos habituales.

La medición de la actividad de antitrombina III se realizó mediante método cromogénico y las de la proteína C funcional, la proteína S funcional, la resistencia a la proteína C activada y el anticoagulante lúpico se realizaron mediante método coagulativo, todas ellas en un analizador ACL Top (Instrumentation Laboratory – Werfen).

La medición de homocisteína en plasma se llevó a cabo mediante técnica de inmunonefelometría en un analizador nefelómetro BNII (Siemens Healthcare Diagnostics).

Las determinaciones de los anticuerpos IgM e IgG anticardiolipina dependiente de β 2GPI (anticuerpos antifosfolípido) se realizaron mediante inmunoensayo en analizador Unicap 100 (Thermo Fisher).

La determinación de las mutaciones del Factor V de Leiden, del gen de la protrombina 20210 A y de la mutación de la metil-tetra-hidro-folato-reductasa (MTHFR) se realizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa específicas en sangre EDTA.

En la **Tabla 14** se recogen los límites, unidades y tipo de sangre que se emplearon.

Tabla 14. Trombofilia: límites, unidades y tipo de muestra

	Límites	Unidades	Muestra
Antitrombina III	70 - 140	%	Sangre citratada
Proteína C funcional	70 - 140	%	Sangre citratada
Proteína S funcional	70 - 140	%	Sangre citratada
Resistencia a la proteína C activada	> 2	ratio	Sangre citratada
Anticoagulante lúpico	> 1,2	ratio	Sangre citratada
Homocisteína	3,2 - 10,7	μmol/L	Plasma EDTA
IgM antifosfolípido	< 20	MPL	Suero
IgG antifosfolípido	< 20	GPL	Suero

5. COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Se recogieron de la historia clínica las enfermedades concomitantes en el momento del diagnóstico así como los factores de riesgo de desarrollo de ETEV.

a) Comorbilidades:

- Insuficiencia cardiaca (IC)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Tabaquismo activo
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial (HTA): se consideró una PAS mayor de 140 mmHg o una presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg²⁰⁵.

b) Factores de riesgo para tromboembolismo pulmonar:

- Neoplasia activa
- Cirugía en los 2 meses previos al episodio de TEP
- Inmovilización durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico, en los dos meses previos al diagnóstico
- Antecedentes de ETEV: trombosis venosa profunda o embolia pulmonar
- Viaje con una duración superior a 6 horas en las 3 semanas previas al diagnóstico
- Tratamiento hormonal en los 2 meses previos al diagnóstico
- Embarazo
- Varices en las extremidades inferiores
- Antecedentes de parto en los dos meses previos al diagnóstico

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se recogieron los resultados de las siguientes pruebas complementarias que se habían realizado durante el ingreso de los pacientes tras el diagnóstico de TEP. Las pruebas incluidas se efectuaron en los 7 días posteriores el diagnóstico.

6.1. Ecocardiograma:

Las ecocardiografías – Doppler transtorácicas se realizaron en la Unidad de Imagen del Servicio de Cardiología. Los equipos empleados fueron ecocardiógrafos de gama alta. La adquisición de imágenes se realizó en Modo M, 2D y Doppler color y espectral, según el protocolo establecido en la Unidad. El método de cuantificación utilizado para la determinación de cada variable se efectuó según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología²⁰⁶. Se recogieron los siguientes datos:

- Presión arterial pulmonar, en mmHg, estimada a partir de la velocidad máxima de regurgitación tricúspide y valoración de la presión en la aurícula derecha. Se consideró patológica cuando la presión estimada era superior a 36 mmHg.
- Dilatación de la aurícula derecha, cuando el diámetro mayor indexado por superficie corporal fue > de 2,5 cm/m².
- Función ventricular derecha, valorada mediante TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion). Se anotó que existía disfunción cuando fue > 18 mm.

6.2. Gasometría basal:

La gasometría basal se realizó en sangre arterial tras punción de la arteria radial. Las mediciones se llevaron a cabo en un analizador de gasometría ABL-90 (Radiometer

Medical) mediante amperometría, potenciometría y espectrofotometría. Se recogieron los valores de la presión parcial arterial de oxígeno (pO_2), la presión parcial arterial de dióxido de carbono (pCO_2) y la saturación arterial medida de oxígeno (SaO_2). Las unidades, valores de referencia y tipo de muestra se recogen en la **Tabla 15**. En aquellos pacientes en los que no se había realizado una gasometría arterial se recogió la saturación basal de oxígeno obtenida con pulsioxímetro.

Tabla 15. Gasometría basal: límites, unidades y tipo de muestra

	Límites	Unidades	Muestra
pO_2	80 - 95	mmHg	Jeringa sangre heparinizada
pCO_2	35 - 45	mmHg	Jeringa sangre heparinizada
SaO_2	95 - 98	%	Jeringa sangre heparinizada

6.3. Electrocardiograma:

Los ECG se efectuaron con sistemas de 12 derivaciones y se determinaron la frecuencia cardiaca (lpm), el ritmo cardiaco (sinusal, fibrilación auricular u otros) y la presencia de bloqueo de rama derecha del haz de Hiss, patrón S1Q3T3 u onda T negativa en las derivaciones precordiales. Se consideró que el ECG presentaba alteraciones ("hallazgos positivos en ECG") si existía bloqueo de rama derecha, patrón S1Q3T3 u onda T negativa en las derivaciones precordiales.

6.4. Ecografía del sistema venoso profundo de las extremidades

Todas las exploraciones se llevaron a cabo en el Servicio de Radiodiagnóstico con los equipos de ecografía disponibles (gama media), mediante estudio en modo B (escala de grises) y modo Doppler color y pulsado. Para el diagnóstico de TVP se consideraron como hallazgos positivos la presencia de trombo endovascular con disminución o falta de compresibilidad local del vaso, ausencia de flujo en los vasos

explorados o inadecuada respuesta en las curvas de flujo a las maniobras de compresión distal. En los miembros inferiores se exploró desde la vena femoral común hasta el territorio poplíteo distal y en los miembros superiores desde la vena axilar proximal hasta las venas humerales. El estudio ecográfico se realizó de forma unilateral si existían signos clínicos sugestivos de TVP en un miembro o de forma bilateral en caso contrario.

7. SEGUIMIENTO

Los pacientes incluidos en la base de datos de la Consulta de ETEV se controlaron periódicamente. El protocolo de seguimiento incluye visitas programadas al mes, a los tres y a los seis meses del diagnóstico y otras visitas no programadas, en caso necesario según la evolución del paciente. Se realiza otra visita al mes de la suspensión del tratamiento anticoagulante y posteriormente visita semestral / anual, según el caso.

Los datos recogidos en el seguimiento incluyeron:

- Cumplimiento terapéutico
- Complicaciones:
 - a **Hemorragia:** Se recogieron los casos en los que se había producido hemorragia como complicación del tratamiento anticoagulante. Se clasificaron como:
 - grave, cuando cumplía alguno de los siguientes criterios: conduce a la muerte, precisa la transfusión de dos o más concentrados de hematíes, localización intraespinal, cerebral o retroperitoneal,
 - no grave, clínicamente relevante pero sin criterios de hemorragia grave.
 - b **Recidiva tromboembólica:** tipo: TEP, TVP o TEP y TVP.
- Muerte

8. VARIABLES ANALIZADAS

En cada paciente se recogieron las siguientes variables:

Características antropométricas: sexo (femenino/masculino), edad (años).

Datos clínicos: índice de shock (FC/TAS), clínica TVP (síntomas y signos de TVP), clínica TEP (síntomas y signos de TEP).

Comorbilidades: IC, patología pulmonar crónica, fumador, diabetes, HTA

Factores de riesgo: cáncer, cirugía en los dos últimos meses, inmovilización durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico en los últimos dos meses, antecedente de ETEV, viaje superior a 6 horas en las últimas tres semanas, tratamiento hormonal en los últimos dos meses, embarazo o parto en los últimos dos meses.

Pruebas complementarias:

- *Ecocardiografía:* presión estimada en la arteria pulmonar ≥ 36 mmHg, dilatación de la aurícula derecha, disfunción del VD
- *Gasometría arterial:* pO₂ (mmHg), pCO₂ (mmHg), SaO₂ (%)
- *Electrocardiograma:* bloqueo de la rama derecha de haz de Hiss, patrón S1Q3T3, onda T negativa, hallazgos positivos (si alguna de las variables del ECG fue positiva).
- *Ecografía Doppler del SVP:* trombosis
- *Laboratorio:* hemoglobina (g/dL), leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), NT-proBNP (pg/mL), estudio de trombofilia (positivo o no) y si estaban elevadas las variables fibrinógeno, actividad de protrombina, dímero-D, creatinina, troponinas.

Angiografía pulmonar por TCMD:

- *Tipo de equipo:* 2 detectores, 16 detectores, 64 detectores
- *Obstrucción vascular:* índice de Qanadli (%), índice de gravedad (grado 1-leve, grado 2-moderado, grado 3-grave), obstrucción vascular (grave o no)

- *Arteria pulmonar:* tamaño aumentado (> 29 mm) en el estudio del diagnóstico y en el estudio de control, cambio en el tamaño de la arteria pulmonar entre el estudio del diagnóstico y el estudio de control.
- *Relación VD/VI:* aumentada (> 1) en el estudio del diagnóstico y en el estudio de control, cambio de la relación VD/VI entre el estudio del diagnóstico y el estudio de control.
- *Presencia de:* infarto pulmonar, derrame pleural
- *Localización de la trombosis:* central (afecta a las arterias pulmonares principales y lobares), en los diferentes lóbulos [LSD, LM, LID, LSI (segmentos anterior y ápico-posterior), língula, LII], bilateral (afecta a las arterias de los dos pulmones).

Tiempo: tiempo transcurrido entre la angio-TCMD del diagnóstico y la realizada como control

TEP en la angio-TCMD de control: resuelto y no resuelto (persistente y crónico).

Evolución: recidiva de ETEV, hemorragia

9. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los descriptivos calculados para las variables cualitativas fueron el porcentaje y el número de muestras de cada una de las clases dentro de una variable dada. Para las variables cuantitativas se calculó la media \pm error estándar.

Todos los análisis a los que se hace referencia están descritos en Sokal & Rohlf²⁰⁷. Las diferencias en las distintas variables consideradas en este trabajo (**Apartado 8 de Pacientes y Métodos**) entre las diferentes evoluciones del TEP en la angio-TCMD desde el diagnóstico hasta el control realizado a los 6 meses del diagnóstico (TEP no resuelto y TEP resuelto o TEP resuelto, TEP persistente y TEP crónico) se analizaron mediante regresiones logísticas bivariantes debido a la naturaleza categórica de las variables dependientes.

Para la elaboración de un modelo multivariante predictivo de la gravedad de la OVTC en la angio-TCMD realizada en el diagnóstico del TEP agudo se utilizaron modelos de regresión logística. La selección de las variables a incluir en estos modelos se llevó a cabo mediante análisis de *Random Forest* (RF)^{208,209}. RF es un método que pertenece al grupo de técnicas estadísticas que realizan una clasificación de los datos basada en reglas, donde se asigna una clase o categoría para cada combinación de las variables predictivas que generan el modelo de distribución. RF se ha identificado como una de las técnicas con mejores resultados en la discriminación de la importancia de las variables para la definición del modelo final²⁰⁸. RF puede manejar un gran número de variables predictoras y detectar interacciones entre ellas²⁰⁹, así como valores atípicos entre los casos, además de reducir el sobreajuste respecto a otras técnicas²⁰⁸. El método RF estima la importancia de las variables por dos criterios: *Mean Decrease Accuracy* (MDA) y *Mean Decrease Gini* (MDG). MDA se basa en la

contribución de la variable al error de predicción, es decir, al porcentaje de casos mal clasificados. Para calcular esta contribución, se construyen un árbol de decisión mediante el método RF. En este árbol se permutan aleatoriamente los valores de la variable cuya contribución al error se quiere determinar dejando intactas el resto de variables y se vuelven a clasificar los mismos individuos según el mismo árbol pero ahora con la variable permutada. La importancia en ese árbol se calcula como el aumento en el error de predicción resultante. Finalmente, se calcula la medida MDA como la media de estos incrementos en todos los árboles en donde interviene la variable analizada. MDG se calcula a partir del *índice de Gini*. La importancia de una variable en un árbol se mide como la suma de los decrementos en el *índice de Gini* cuando dicha variable se elimina del árbol, y la importancia final como la media en todos los árboles. En el presente trabajo se seleccionaron para la inclusión en los modelos multivariantes las primeras 10 variables comunes para los dos criterios. Para validar los resultados obtenidos por RF se construyeron árboles de clasificación. Esta metodología de clasificación realiza construcciones lógicas que establecen reglas que nos permiten clasificar observaciones en función de una o varias variable(s) respuesta y de las relaciones existentes con la(s) variable(s) dependiente(s). Los árboles de clasificación se realizaron mediante el método CART. CART es un método no paramétrico desarrollado por Breiman et al.²¹⁰, cuyo resultado es un árbol de decisión. En él, las ramas representan conjuntos de decisiones y cada decisión genera reglas sucesivas para continuar la clasificación formando así grupos homogéneos respecto a la variable que se desea discriminar. Los análisis RF y los árboles de decisión se realizaron empleando los paquetes *RandomForest* y *rpart* del programa estadístico R²¹¹.

Para la elaboración de los modelos multivariantes predictivos de la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico considerando el TEP como no resuelto y resuelto o como resuelto, persistente y crónico se utilizaron modelos de regresión logística. La

regresión logística es un caso particular de los Modelos Lineales Generalizados²¹² para variables dependientes con rango entre 0 y 1. Por lo tanto, es especialmente útil para modelizar porcentajes o probabilidades. También se utiliza para clasificar respuestas binomiales y puede ser adaptado para el caso multinomial. Por un lado estos modelos cuantifican la importancia de la relación existente entre cada una de las variables predictoras y la variable dependiente, lo que lleva implícito también clarificar la existencia de interacción, y permite también conocer el odds ratio (OR) para cada variable predictora. En el caso de variables categóricas o dicotómicas, el OR es una medida que cuantifica el cambio de probabilidad que se produce por el cambio en la categoría de cada variable respecto a la categoría marcada como referencia. En el caso de variables continuas, el OR es la medida que representa el cambio en la probabilidad logística al aumentar una unidad la variable predictora; es decir, identifica la tendencia general del comportamiento de la variable respuesta frente a la variable a predecir. Por otro lado, con estos modelos se pueden clasificar individuos dentro de las categorías de la variable a predecir, dado el valor de las variables predictoras. En resumen, el objetivo primordial que resuelve esta técnica es el de modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso, habitualmente dicotómico, la presencia o no de diversos factores y el valor o nivel de los mismos. Para cada modelo se calculó el valor de AIC (*Akaike's Information Criterion*) y se consideró como el mejor aquel con menor valor de este parámetro.

Las principales ventajas de la regresión logística son:

- El análisis de regresión logística es una herramienta muy flexible en cuanto a la naturaleza de las variables explicativas, pues éstas pueden ser numéricas y categóricas.

- El modelo de regresión logística es robusto con respecto al incumplimiento moderado del supuesto de igualdad de las matrices de covarianza entre grupos (heterocedasticidad).
- La regresión logística no hace supuestos sobre la distribución de las variables independientes, ya que en el modelo estas no son consideradas como variables aleatorias.
- La regresión logística permite el uso de múltiples variables con relativamente pocos casos.

La selección de las variables a incluir en el modelo de regresión logística se realiza por el método de regresión paso a paso (*stepwise*). Este método engloba una serie de procedimientos de selección automática de variables significativas basados en la inclusión o exclusión de las mismas en el modelo de una manera secuencial. Se pueden dividir los algoritmos en 2 categorías: 1) Selección "*forward stepwise*": el algoritmo comienza únicamente con el valor de la ordenada en el origen, de modo que todas las variables predictoras están excluidas del modelo, e incorpora secuencialmente en el modelo aquellas variables predictoras que mejoran el ajuste del modelo. 2) Eliminación "*backward stepwise*": comienza con un modelo completo que incluye todas las variables predictoras, y elimina aquellas con menor impacto en el ajuste hasta una determinada regla de parada. 3) Selección "*stepwise*": este método es una combinación de los dos procedimientos anteriores, comienza como la regresión "*forward stepwise*", pero en cada paso se plantea si todas las variables introducidas en el modelo deben permanecer. El algoritmo termina cuando ninguna variable entra o sale del modelo. La elección de qué variables introducir o eliminar en el modelo en cada paso viene dado por el valor de AIC.

La validación de los modelos predictivos de regresión logística múltiple se llevó a cabo estimando la R^2 -Macfadden, la sensibilidad, la especificidad y los estadísticos de

exactitud como el porcentaje de acierto o el índice kappa ²¹³ y el área bajo la curva ROC (AUC por sus siglas en inglés: *Area Under the Curve*) ²¹⁴. La *R²-Macfadden* indica la proporción de la varianza explicada por el modelo. La sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia la prueba, razón por la que también se denomina fracción de verdaderos positivos (FVP) ($FVP = VP/(VP + FN)$; VP: verdaderos positivos, FN: falsos negativos). La especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como negativo. Es igual al resultado de restar a uno la fracción de falsos positivos (FFP) ($FFP=1-FVN$; $FVN=VN/(VN + FP)$; VN: verdaderos negativos, FP: falsos positivos).

La concordancia interobservador se calculó mediante el *índice kappa* (κ) para cada uno de los parámetros radiológicos evaluados. Este índice compara la concordancia observada en un conjunto de datos, respecto a la que se esperaría debido únicamente al azar. La máxima concordancia posible corresponde a $\kappa=1$ y la mínima a $\kappa=-1$. Cuando $\kappa>0$, la concordancia es mayor que la esperada debido al azar; mientras que $\kappa<0$ indica que la concordancia es menor de lo esperado por azar. Los valores de κ se interpretaron según la escala cualitativa propuesta por Landis y Koch ²¹⁵ (**Tabla 16**).

Tabla 16. Interpretación de los valores del *índice kappa* según Landis y Koch ²¹⁵.

Coeficiente kappa	Interpretación de la concordancia
1-0.81	Muy buena
0.80-0.61	Buena
0.60-0.41	Moderada
0.40-0.21	Aceptable
0.20-0.01	Leve
0.00	Pobre

Las curvas ROC proporcionaron una representación de la capacidad discriminatoria del modelo de regresión logística. El AUC de estas curvas es una medida de la capacidad diagnóstica del modelo. Los valores de AUC oscilan entre 0,5 y 1, de manera que un valor de AUC=0,5 indica clasificación al azar y un valor de AUC=1 una clasificación perfecta. Para los análisis de regresiones logísticas se empleó el paquete estadístico R²¹¹ y para la estima del AUC el paquete de R ROCR²¹⁶.

Los análisis de la evolución del TEP en la angio-TCMD a lo largo de tiempo se realizaron mediante tablas contingencia usando el estadístico Chi-Cuadrado.

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

De los 577 pacientes recogidos en la base de datos de la Consulta de ETEV del HULP desde junio de 2005 hasta junio de 2011, 306 pacientes cumplían los criterios de inclusión del presente trabajo de tesis doctoral y no cumplían los de exclusión. El diagrama de flujo de los pacientes está recogido en la **Figura 29**.

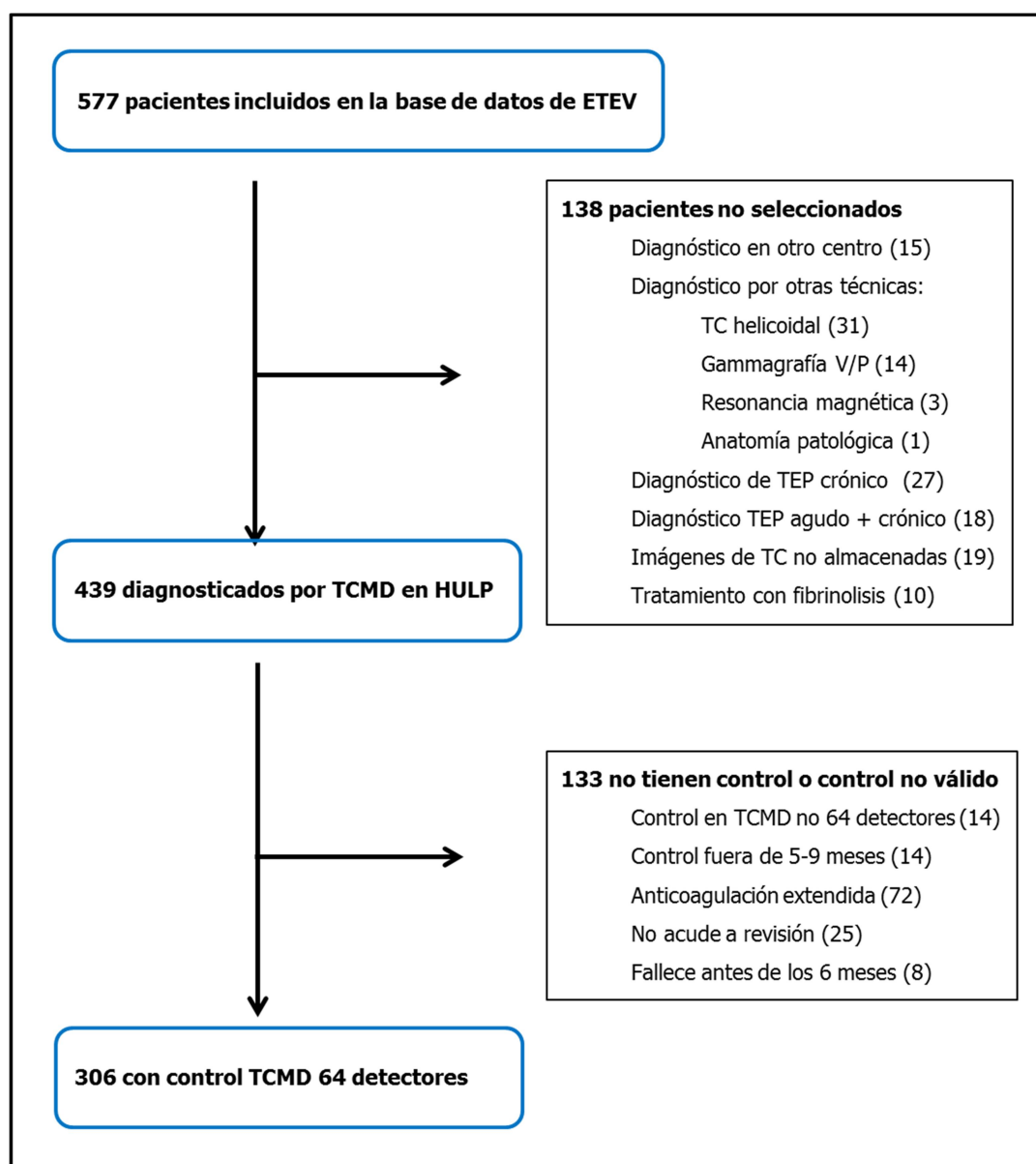


Figura 29. Diagrama de flujo de los pacientes.

De los 577 pacientes incluidos en la base de datos, **439 fueron diagnosticados de TEP agudo** en el HULP mediante una angio-TCMD. Los 138 pacientes restantes no fueron seleccionados por haber sido diagnosticados en otro centro o mediante otra técnica de imagen, porque existía un diagnóstico de TEP crónico desde el momento inicial, porque habían recibido tratamiento con fibrinólisis del TEP agudo o porque no se encontraron las imágenes del diagnóstico en los sistemas de almacenamiento del HULP.

De los 439 pacientes diagnosticados de TEP agudo en el HULP mediante una angio-TCMD, finalmente **306 cumplieron con todos los criterios de inclusión** y no cumplieron los de exclusión. De los 133 pacientes restantes, a 14 pacientes se les realizó el control por angio-TCMD en un equipo de 16 detectores, en 86 pacientes no existían controles por imagen que cumplieran con los criterios de este estudio, 8 pacientes fallecieron dentro de los primeros 6 meses tras el diagnóstico de TEP agudo y 25 pacientes no acudieron a la revisión habitual de la Consulta de ETEV del HULP.

De los 306 pacientes, **el TEP no se había resuelto** en el control realizado a los 6 meses en 71 pacientes (23,2 %) y si se había resuelto en 235 (76,8 %). Para analizar qué factores de riesgo pudieran estar relacionados con la resolución o no del TEP (en adelante "TEP resuelto" o "TEP no resuelto"), se tomaron datos de **diferentes variables** que se agruparon en cinco bloques:

- Variables demográficas, manifestaciones clínicas y comorbilidades en el momento del diagnóstico.
- Variables de pruebas complementarias.
- Variables de factores de riesgo de TEP agudo.
- Variables de las determinaciones analíticas.
- Variables del estudio radiológico mediante angio-TCMD.

1. 1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LAS COMORBILIDADES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

De los 306 pacientes estudiados, 164 eran mujeres (53,6 %) y 142 eran hombres (46,4 %). De los 71 pacientes con TEP no resuelto, 28 (39,4 %) fueron hombres y 43 (60,6 %) fueron mujeres (**Tabla 17**), pero esta diferencia no fue significativa ($P>0.05$). Por tanto, el sexo no es un factor de riesgo para tener un TEP no resuelto.

La **edad** media de los pacientes fue de 66 años (**Tabla 17**): $68,8\pm 2,2$ en los pacientes con TEP no resuelto y $65,3\pm 1,1$ en los pacientes con TEP resuelto, y tampoco fue un factor de riesgo asociado a tener TEP no resuelto ($P>0.05$).

Como variables asociadas a **las manifestaciones clínicas del TEP** se midieron tres: el índice de shock (I. Shock), como valor de gravedad de la presentación, clasificado como normal (cuando fue < 1) o patológico, síntomas y signos de TPV y síntomas y signos de TEP. 256 pacientes (86,8 %) presentaron un **índice de shock** normal: 60 de los pacientes con TEP no resuelto (85,7 %) y 196 con TEP resuelto (87,1 %) (**Tabla 17**). 115 pacientes (37,6 %) tuvieron **síntomas y signos de TPV**: 23 de los pacientes con TEP no resuelto (32,4 %) y 92 de los pacientes con TEP resuelto (39,2 %) (**Tabla 17**). Finalmente, 286 (93,5 %) pacientes tuvieron **síntomas y signos de TEP**: 68 de los pacientes con TEP no resuelto (95,8%) y 218 con TEP resuelto (92,8 %) (**Tabla 17**). Los análisis de contingencia de estas tres variables indicaron que ninguna de ellas estaba asociada a tener un TEP no resuelto ($P>0.05$).

Las variables pertenecientes al **grupo de las comorbilidades** que se midieron en este trabajo fueron: IC, patología pulmonar crónica, hábito tabáquico, el diagnóstico de diabetes y de HTA. De la población de pacientes analizada, el 17 % tenían **IC**, el 18 % **patología pulmonar crónica**, el 16 % eran **fumadores**, el 12 %

diabéticos y el 49 % padecía **HTA** (Tabla 17). De los 71 pacientes con TEP no resuelto, 11 (15,5 %) padecían IC, 14 (19,7 %) patología pulmonar crónica, 11 (15,5 %) eran fumadores, 9 (12,7 %) diabéticos y 30 (42,3 %) padecían HTA. Nuevamente los análisis de contingencia indicaron que ninguna de las variables de comorbilidad se asoció a tener un TEP no resuelto ($P>0.05$).

Tabla 17. Resumen de las variables demográficas, de las manifestaciones clínicas y de las comorbilidades de los 306 pacientes incluidos en el estudio.

	Todos los pacientes		Pacientes con TEP no resuelto		Pacientes con TEP resuelto		P
Sexo							0.180
Hombre	46.41%	(142/306)	39.44%	(28/71)	48.51%	(114/235)	
Mujer	53.59%	(164/306)	60.56%	(43/71)	51.49%	(121/235)	
Edad	66.08±0.97	306	68.76±2.17	71	65.27±1.08	235	0.124
I. Shock							0.763
Normal	86.78%	(256/295)	85.71%	(60/70)	87.11%	(196/225)	
Patológico	13.22%	(39/295)	14.29%	(10/70)	12.89%	(29/225)	
Clínica TPV							0.304
No	62.42%	(191/306)	67.61%	(48/71)	60.85%	(143/235)	
Sí	37.58%	(115/306)	32.39%	(23/71)	39.15%	(92/235)	
Clínica TEP							0.374
No	6.54%	(20/306)	4.23%	(3/71)	7.23%	(17/235)	
Sí	93.46%	(286/306)	95.77%	(68/71)	92.77%	(218/235)	
COMORBILIDADES							
Insuficiencia cardiaca							0.762
No	86.15%	(255/296)	84.51%	(60/71)	86.67%	(195/225)	
Sí	17.23%	(51/296)	15.49%	(11/71)	17.78%	(40/225)	
Patología pulmonar crónica							0.602
No	82.35%	(252/306)	80.28%	(57/71)	82.98%	(195/235)	
Sí	17.65%	(54/306)	19.72%	(14/71)	17.02%	(40/235)	
Fumador							0.892
No	83.99%	(257/306)	84.51%	(60/71)	83.83%	(197/235)	
Sí	16.01%	(49/306)	15.49%	(11/71)	16.17%	(38/235)	
Diabetes							0.786
No	88.24%	(270/306)	87.32%	(62/71)	88.51%	(208/235)	
Sí	11.76%	(36/306)	12.68%	(9/71)	11.49%	(27/235)	
HTA							0.194
No	50.98%	(156/306)	57.75%	(41/71)	48.94%	(115/235)	
Sí	49.02%	(150/306)	42.25%	(30/71)	51.06%	(120/235)	

Para variables cualitativas se ha calculado el porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes con y sin TEP resuelto en cada categoría y el número total de pacientes (n/n_{total}). Para las variables cuantitativas se ha calculado la media±error estándar. P no significativa ($P>0.05$).

1. 2. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Las pruebas complementarias realizadas en la población de pacientes estudiada, e incluidas en el presente trabajo, fueron:

- - **Ecocardiografía:** se recogieron los datos en 131 pacientes, 32 dentro del grupo de TEP no resuelto y 99 pacientes con TEP resuelto. Se recogió la presencia de hipertensión pulmonar (ECO-HTP), la dilatación de la aurícula derecha (ECO-DAD) y la disfunción del VD (ECO-DVD)
- - **Gasometría arterial:** Se valoró la pO_2 en 186 pacientes, la pCO_2 en 182 pacientes y la SaO_2 en 226.
- - **Electrocardiograma:** Se recogieron los hallazgos en 296 pacientes: bloqueo de la rama derecha de haz de Hiss (ECG-BRD), el patrón S1Q3T3 (ECG-S1Q3T3) y la presencia de onda T negativa (ECG-T neg). Si alguno de estos hallazgos era positivo, la variable "hallazgos en el ECG" (ECG +) se clasificó como positiva.
- - **Ecografía Doppler del SVP de los miembros periféricos:** se valoró si existía trombosis venosa profunda [ECO-TVP (+)] en 185 pacientes, 36 del grupo de TEP no resuelto y 149 del grupo de TEP resuelto.

Todas estas variables están compuestas por dos clases: no y sí, exceptuando pO_2 , pCO_2 y SaO_2 que indican la presión medida en mmHg. El porcentaje de pacientes totales, pacientes con TEP no resuelto y TEP resuelto para cada una de las variables anteriores, exceptuando pO_2 , pCO_2 y SaO_2 , está detallado en la **Tabla 18**. Para estas tres últimas variables, al ser cuantitativas, se detalla en la misma tabla la media±error estándar de cada una de ellas para el total de los pacientes estudiados, así como para los pacientes con TEP no resuelto y los pacientes con TEP resuelto. Los análisis de

Resultados

contingencia indicaron que ninguno de los resultados de las pruebas complementarias estaba asociado a padecer un TEP no resuelto ($P>0.05$).

Tabla 18. Descriptivo de las pruebas complementarias de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.

		Todos los pacientes		Pacientes con TEP No resuelto		Pacientes con TEP resuelto		P
ECOCARDIOGRAFÍA		84			19			
ECO-HTP								0.160
No	51.19%	(43/84)	36.84%	(7/19)	55.38%	(36/65)		
Sí	48.81%	(41/84)	63.16%	(12/19)	44.62%	(29/65)		
ECO-DAD								0.265
No	83.97%	(110/131)	75.00%	(24/32)	86.86%	(86/99)		
Sí	18.32%	(24/131)	25.00%	(8/32)	16.16%	(16/99)		
ECO-DVD								0.366
No	74.81%	(98/131)	68.75%	(22/32)	76.77%	(76/99)		
Sí	27.48%	(36/131)	31.25%	(10/32)	26.26%	(26/99)		
GASOMETRÍA								
pO ₂ (mmHg)								0.310
	66.41±1.19	186	64.35±2.42	48	67.13±1.09	138		
pCO ₂ (mmHg)								0.292
	35.37±0.57	182	36.40±1.00	47	35.01±0.45	135		
SaO ₂ (%)								0.809
	91.41±0.34	226	91.27±0.55	59	91.46±0.36	167		
ELECTROCARDIOGRAMA		296	70		226			
ECG-BRD								0.830
No	63.18%	(187/296)	81.42%	(57/70)	57.52%	(130/226)		
Sí	36.82%	(109/296)	18.58%	(13/70)	42.48%	(96/226)		
ECG-S1Q3T3								0.314
No	80.07%	(237/296)	84.28%	(59/70)	78.76%	(178/226)		
Sí	19.93%	(59/296)	15.72%	(11/70)	21.24%	(48/226)		
ECG-T neg								0.344
No	74.32%	(220/296)	70.00%	(49/70)	75.66%	(171/226)		
Sí	25.68%	(76/296)	30.00%	(21/70)	24.34%	(55/226)		
ECG (+)								0.292
No	51.96%	(159/306)	46.47%	(33/71)	53.62%	(126/235)		
Sí	48.04%	(147/306)	53.53%	(38/71)	46.38%	(109/235)		
ECOGRAFÍA DOPPLER SVP			185	36		149		
ECO-TVP (+)								0.870
No	37.30%	(69/185)	36.10%	(13/36)	37.58%	(56/149)		
Sí	62.70%	(116/185)	63.89%	(23/36)	62.42%	(93/149)		

Para variables cualitativas se ha calculado el porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes con y sin TEP resuelto en cada categoría y el número de pacientes totales (n/n_{total}). Para las variables cuantitativas se ha calculado la media±error estándar del número de pacientes. P no significativa ($P>0.05$).

De los 185 pacientes a los que se les realizó ecografía Doppler del SVP, se diagnosticó trombosis en 116 (62,7%). De los 36 pacientes con TEP no resuelto 23 (63,9%) tuvieron trombosis y de los 149 pacientes con TEP resuelto 93 (62,4 %). tuvieron trombosis. De los 116 pacientes con trombosis, se observaron varices en los miembros inferiores en 41 (35,3 %), mientras que entre los 69 pacientes sin trombosis, 21 pacientes tuvieron varices (30,4 %).

1.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA TEP AGUDO EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se analizó la posible asociación de los siguientes **factores de riesgo** con la evolución del TEP a no resuelto o resuelto: padecer cáncer (Cáncer), haber tenido una cirugía reciente (Cirugía), inmovilización durante 4 o más días por algún motivo no quirúrgico (Inmovilización), tener antecedentes de ETEV, haber viajado recientemente (Viaje), tener varices en las extremidades inferiores (Varices) y un parto reciente o estar en el puerperio.

40 de los 306 pacientes (13,1 %) tenían **cáncer**: 7 (9,9 %) de los pacientes con TEP no resuelto y 33 (14 %) de aquellos con TEP resuelto (**Tabla 19**). 34 de los pacientes incluidos en los análisis (11,1 %) habían sido sometidos a una **cirugía reciente**: 4 (5,6 %) de los pacientes con TEP no resuelto y 30 (12,8 %) de los pacientes con TEP resuelto (**Tabla 19**). Los pacientes que habían estado **inmovilizados en los 4 días previos** al episodio fueron 66 (21,6 %), siendo este porcentaje similar en los pacientes con TEP no resuelto o resuelto (24 % y 20,9 %, respectivamente) (**Tabla 19**). Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas entre los 7 (9,9 %) pacientes con **ETEV previa** del grupo de TEP no resuelto y los 22 (9,4 %) del grupo de TEP resuelto (**Tabla 19**). 7 pacientes habían

viajado recientemente (2,3 %): 2 (2,8 %) de los pacientes con TEP no resuelto y 5 (2,1 %) de aquellos con TEP resuelto. Los pacientes con **tratamiento hormonal** fueron 3 (4,2 %) en los pacientes con TEP no resuelto y 12 (5,1 %) en aquellos con TEP resuelto (**Tabla 19**). Solamente 4 pacientes, todas dentro de los pacientes con TEP resuelto, habían tenido un **parto reciente o se encontraban en el puerperio** (**Tabla 19**). Los análisis de contingencia indicaron que ninguna de estas variables se asoció con tener un TEP no resuelto o resuelto ($P>0.05$).

Por último se analizó la existencia de **varices** en las extremidades inferiores. 102 de los pacientes (33,3 %) incluidos en el estudio tenían varices en las extremidades inferiores (**Tabla 19**), siendo el número de pacientes con TEP no resuelto y varices en las extremidades inferiores (33 pacientes, 46,5 %) significativamente superior al de pacientes con TEP resuelto y varices (69 pacientes, 29,4 %) ($P<10^{-2}$). De los pacientes con varices, se realizó ecografía Doppler del SVP en 62 pacientes. De estos, 41 tuvieron trombosis (66,1 %) y 21 pacientes no tuvieron trombosis (33,9 %). De los pacientes sin varices, se realizó ecografía Doppler del SVP en 123. De estos, 75 pacientes tuvieron trombosis (61,0 %) y 48 pacientes no tuvieron trombosis (39,0 %).

Por tanto, con respecto a los factores de riesgo estudiados, solamente tener varices en las extremidades inferiores fue un factor de riesgo de tener TEP no resuelto.

Tabla 19. Descriptivo de los factores de riesgo de TEP de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.

	Todos los pacientes		Pacientes con TEP No resuelto		Pacientes con TEP resuelto		<i>P</i>
Cáncer							0.362
No	86.92%	(266/306)	90.14%	(64/71)	85.96%	(202/235)	
Sí	13.07%	(40/306)	9.86%	(7/71)	14.04%	(33/235)	
Cirugía							0.103
No	88.89%	(272/306)	94.36%	(67/71)	87.23%	(205/235)	
Sí	11.11%	(34/306)	5.64%	(4/71)	12.77%	(30/235)	
Inmovilización							0.579
No	78.43%	(240/306)	76.05%	(54/71)	79.15%	(186/235)	
Sí	21.57%	(66/306)	23.95%	(17/71)	20.85%	(49/235)	
ETE V							0.900
No	90.52%	(277/306)	94.14%	(64/71)	90.64%	(213/235)	
Sí	9.48%	(29/306)	9.86 %	(7/71)	9.36%	(22/235)	
Viaje							0.734
No	97.71%	(299/306)	97.18%	(69/71)	97.87%	(230/235)	
Sí	2.29%	(7/306)	2.82%	(2/71)	2.13%	(5/235)	
Tto. Hormonal							0.764
No	95.10%	(291/306)	95.77%	(68/71)	94.89%	(223/235)	
Sí	4.90%	(15/306)	4.23%	(3/71)	5.11%	(12/235)	
Varices							0.007
No	66.67%	(204/306)	53.52%	(38/71)	70.64%	(166/235)	
Sí	33.33%	(102/306)	46.47%	(33/71)	29.36%	(69/235)	
Parto-puerperio							0.984
No	98.69%	(302/306)	100%	(71/71)	98.30%	(231/235)	
Sí	1.31%	(4/306)	0.00%	(0/71)	1.70%	(4/235)	

Para variables cualitativas se ha calculado el porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes con y sin TEP resuelto en cada categoría y el número de pacientes totales (n/n_{total}). P no significativa ($P>0.05$).

1. 4. ANÁLISIS DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se analizaron las siguientes determinaciones analíticas:

- **Hemograma:** hemoglobina, leucocitos, plaquetas
- **Coagulación:** fibrinógeno, APT y el dímero-D
- **Bioquímica:** creatinina, NTpro-BNP, troponinas
- **Trombofilia:** existencia de trombofilia

De las variables mencionadas fibrinógeno, APT, dímero-D, creatinina, troponinas y trombofilias son variables cualitativas formadas por dos clases: no (valor normal) y sí (elevada); y el resto son variables cuantitativas.

El valor medio de la **hemoglobina** en los pacientes con TEP no resuelto y en los pacientes con TEP resuelto fue de aproximadamente 14 g/dL (**Tabla 20**). Del mismo modo, los valores de **leucocitos** y **plaquetas** también fueron similares en los dos grupos de pacientes (**Tabla 20**). 186 (61,2 %) de 304 pacientes tuvieron el fibrinógeno elevado: 47 (66,2 %) de los pacientes con TEP no resuelto y 139 (59,7 %) de los pacientes con TEP resuelto (**Tabla 20**). Además, 16 (5,2 %) de todos los pacientes tenían la **actividad de protrombina** alterada: 2 (2,8 %) de los pacientes con TEP no resuelto y 14 (6 %) de los pacientes con TEP resuelto (**Tabla 20**). Sólo 3 (1,2 %) de 249 pacientes estudiados tuvieron el **dímero-D** normal, todos en el grupo de TEP resuelto.

De los 304 pacientes en los que estaba recogido el valor de la **creatinina**, ésta estaba aumentada en 54 (17,8 %), sin variaciones significativas en los porcentajes independientemente de si se consideraban los pacientes con TEP no resuelto o TEP resuelto (**Tabla 20**). Las **troponinas** estuvieron aumentadas en 72 de los 168 pacientes (42,9 %) en las que se habían determinado: en 31 (51,2 %) de los pacientes con TEP no resuelto y 42 (35,9 %) de los pacientes con TEP resuelto. El **NT-proBNP** se recogió en 32 pacientes (10,5 %): el valor fue de $1208,3 \pm 493,6$ en los pacientes con TEP no resuelto y de $1863,6 \pm 559,8$ en aquellos con TEP resuelto.

Se realizó estudio de **trombofilia** en 139 pacientes (45,4 % de toda la muestra) de los cuales 85 (61,2 %) mostraron alguna alteración: en 18 (51,4 %) de los pacientes con TEP no resuelto y en 67 (64,4 %) de aquellos con TEP resuelto (**Tabla 20**).

Ninguno de los valores de estas variables difirió significativamente entre los pacientes con TEP no resuelto y TEP resuelto ($P>0.05$). Solamente hubo una tendencia a que el porcentaje de pacientes con troponinas elevadas fuera mayor entre aquellos con TEP no resuelto que con TEP resuelto ($P=0.08$) (**Tabla 20**). Por tanto, de las determinaciones analíticas analizadas solamente se detectó una leve asociación entre tener las troponinas elevadas y TEP no resuelto.

Tabla 20. Descriptivo de las variables analíticas de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.

	Todos los pacientes		Pacientes con TEP No resuelto		Pacientes con TEP resuelto		<i>P</i>
Hemoglobina (g/dL)							0.349
	13.58 ±0.104	71	13.76±0.18	18	13.53±0.12	53	
Leucocitos (x 10 ³ /μL)							0.142
	9.67 ±0.18	35	10.175±0.41	8	9.51±0.21	27	
Plaquetas (x 10 ³ /μL)							0.936
	253 ±5.377	305	252.20±10.99	71	253.2±6.16	235	
Fibrinógeno (mg/dL)							0.323
No	38.82%	(118/304)	33.80%	(24/71)	40.34%	(94/233)	
Sí	61.18%	(186/304)	66.20%	(47/71)	59.66%	(139/233)	
APT (%)							0.309
No	94.77%	(290/306)	97.18%	(69/71)	94.04%	(221/235)	
Sí	5.23%	(16/306)	2.82%	(2/71)	5.96%	(14/235)	
Dímero-D							0.986
No	1.20%	(3/249)	0.00%	(0/57)	1.56%	(3/192)	
Sí	98.80%	(246/249)	100.00%	(57/57)	98.44%	(189/192)	
Creatinina							0.828
No	82.24%	(250/304)	83.10%	(59/71)	81.97%	(191/233)	
Sí	17.76%	(54/304)	16.90%	(12/71)	18.03%	(42/233)	
Troponinas							0.086
No	57.14%	(96/168)	48.80%	(20/51)	64.10%	(75/117)	
Sí	42.86%	(72/168)	51.20%	(21/51)	35.90%	(42/117)	
NT-proBNP							0.828
	1720.2 ±449.71	32	1208.28±493.62	7	1863.56±559.80	25	
Trombofilia							0.661
No	38.85%	(54/139)	48.57%	(17/35)	35.58%	(37/104)	
Sí	61.15%	(85/139)	51.43%	(18/35)	64.42%	(67/104)	

Para variables cualitativas se calculó el porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes con y sin TEP resuelto en cada categoría y el número de pacientes totales (n/n_{total}). Para las variables cuantitativas se ha calculado la media±error estándar del número de pacientes. P no significativa ($P>0.05$).

1. 5. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LA ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDETECTOR EN EL DIAGNÓSTICO EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Las variables de la angio-TCMD incluidas en el estudio fueron (**Tabla 21**):

- **tipo de equipo** en el que se realizó el estudio de diagnóstico (TCMD),
- **obstrucción vascular**: el índice de Qanadli (I. Qanadli), la OVTC derivada del anterior y clasificada como grave si era $\geq 50\%$ y el IGTC clasificando la obstrucción vascular en tres grados: grado 1 si $< 25\%$, grado 2 si $\geq 25\%$ pero $< 50\%$ y grado 3 si $\geq 50\%$,
- aumento del **tamaño de la arteria pulmonar** en el diagnóstico (Tam. AP. Dxo) y en el estudio de control (Tam. AP. Control),
- presencia de **infarto pulmonar** (Infarto),
- presencia de **derrame pleural** (derrame),
- **localización**: central (Loc. Central) o periférica; la localización anatómica en el LSD (LSD), en el LM (LM), en el LID (LID), en el LSI (LSI), en la llingula (LING) y en el LII (LII); la afectación bilateral de la trombosis (Bilateral),
- la **relación VD/VI** en el diagnóstico (VD/VI Dxo) y en el estudio de control (VD/VI Control),
- **tiempo** transcurrido entre el diagnóstico y el control a los 6 meses (Tiempo).

La variable TCMD está compuesta por tres clases que indican con qué equipo se realizó la angio-TCMD en el diagnóstico (**Tabla 21**). Los equipos se distinguieron por el número de detectores: 2 (TC2D), 16 (TC16D) y 64 (TC 64D) (**Tabla 21**). La variable IGTC está compuesta por tres grados (1 a 3) en función del porcentaje de obstrucción vascular por TC (1-leve: $< 25\%$, 2-moderado: $\geq 25\%$ y $< 50\%$ y 3-grave: $\geq 50\%$) (**Tabla 21**). El resto de las variables, exceptuando el I. Qanadli y el Tiempo, son variables cualitativas compuestas por dos clases: no y sí (**Tabla 21**).

Del conjunto de las variables relacionadas con el diagnóstico radiológico, los análisis de contingencia indicaron que solamente existieron diferencias significativas según los pacientes con TEP no resuelto o TEP resuelto en el índice de Qanadli, la OVTC, la localización en el LSD y la localización en el LM ($P<0.05$). Los pacientes con TEP no resuelto tuvieron un mayor **índice de Qanadli** respecto a los pacientes con TEP resuelto (40.7 ± 2.7 vs. 33.1 ± 1.3) ($P<10^{-2}$) (**Tabla 21**). El índice de Qanadli en los pacientes con TEP persistente fue de 34,1 % y en los pacientes con TEP crónico fue de 43,2 % (**Tabla 21**). El porcentaje de pacientes con **OVTC grave** y TEP no resuelto (37 pacientes, 52,1 %) fue mayor que el de pacientes con OVTC grave y TEP resuelto (86 pacientes, 36,6 %) ($P=0.02$) (**Tabla 21**). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes con TEP **localizado en el LSD** y TEP no resuelto (54 pacientes, 76,1 %) fue superior al de pacientes con TEP localizada en el LSD y TEP resuelto (150 pacientes, 54 %) ($P=0.05$) (**Tabla 21**). Por último, el porcentaje de pacientes con TEP **localizado en el LM** y TEP no resuelto (50 pacientes, 70,4 %) fue superior al de pacientes con TEP localizado en el LM y TEP resuelto (126 pacientes, 53,6 %) ($P=0.01$) (**Tabla 21**). Por tanto, de las variables relacionadas con el diagnóstico radiológico analizadas, las que están relacionadas con tener un TEP no resuelto son el índice de Qanadli, la gravedad de la obstrucción vascular por TC (OVTC), la localización del TEP en el LSD y la localización del TEP en el LM.

Tabla 21. Descriptivo de variables de los estudios de angio-TCMD de todos los pacientes y de los pacientes diagnosticados con TEP no resuelto y TEP resuelto.

	Todos los pacientes		Pacientes con TEP No resuelto		Pacientes con TEP resuelto		P
TCMD							0.116
TC 2D	57.19%	(175/306)	54.93%	(39/71)	57.87%	(136/235)	
TC 16D	13.73%	(42/306)	21.13%	(15/71)	11.49%	(27/235)	
TC 64D	29.08%	(89/306)	23.94%	(17/71)	30.64%	(72/235)	
I. Qanadli							0.009
	34.85±1.39		40.66±2.68	71	33.09±1.34	235	
OVTC grave							0.022
No	59.80%	(183/306)	47.89%	(34/71)	63.40%	(149/235)	
Sí	40.20%	(123/306)	52.11%	(37/71)	36.60%	(86/235)	
IGTC							0.066
Gº1	35.95%	(110/306)	28.17%	(20/71)	38.30%	(90/235)	
Gº2	23.86%	(73/306)	19.72%	(14/71)	25.11%	(59/235)	
Gº3	40.20%	(123/306)	52.11%	(37/71)	36.60%	(86/235)	
Tam. AP Dxo.							0.945
No	63.73%	(195/306)	63.38%	(45/71)	63.83%	(150/235)	
Sí	36.27%	(111/306)	36.62%	(26/71)	36.17%	(85/235)	
VD/VI Dxo							0.217
No	66.67%	(204/306)	60.56%	(43/71)	68.51 %	(161/235)	
Sí	33.33%	(102/306)	39.44%	(28/71)	31.49 %	(74/235)	
Infarto							0.149
No	70.26%	(215/306)	63.38%	(45/71)	72.34%	(170/235)	
Sí	29.74%	(91/306)	36.62%	(26/71)	27.66%	(65/235)	
Derrame							0.800
No	77.45%	(237/306)	78.87%	(56/71)	77.02%	(181/235)	
Sí	22.22%	(68/306)	21.13%	(15/71)	22.55%	(53/235)	
Localización Central							0.448
No	44.77%	(137/306)	40.85%	(29/71)	45.96%	(108/235)	
Sí	55.23%	(169/306)	59.15%	(42/71)	54.04%	(127/235)	
LSD							0.057
No	33.33%	(102/306)	23.94%	(17/71)	36.17%	(85/235)	
Sí	66.67%	(204/306)	76.06%	(54/71)	63.83%	(150/235)	
LM							0.013
No	42.48%	(130/306)	29.58%	(21/71)	46.38%	(109/235)	
Sí	57.52%	(176/306)	70.42%	(50/71)	53.62%	(126/235)	
LID							0.493
No	13.73%	(42/306)	11.27%	(8/71)	14.47%	(34/235)	
Sí	86.27%	(264/306)	88.73%	(63/71)	85.53%	(201/235)	
LSI							0.257
No	46.73%	(143/306)	40.85%	(29/71)	48.51%	(114/235)	
Sí	53.27%	(163/306)	59.15%	(42/71)	51.49%	(121/235)	
LING							0.904
No	55.56%	(170/306)	54.93%	(39/71)	55.74%	(131/235)	
Sí	44.44%	(136/306)	45.07%	(32/71)	44.26%	(104/235)	
LII							0.567
No	31.05%	(95/306)	33.80%	(24/71)	30.21%	(71/235)	
Sí	68.95%	(211/306)	66.20%	(47/71)	69.79%	(164/235)	

	Todos los pacientes		Pacientes con TEP No resuelto		Pacientes con TEP resuelto		<i>P</i>
Bilateral							0.062
No	31.05%	(95/306)	29.58%	(21/71)	31.49%	(74/235)	
Sí	68.95%	(211/306)	70.42%	(50/71)	68.51%	(161/235)	
Tam. AP Control							0.007
No	81.70%	(250/306)	70.42%	(50/71)	85.11%	(200/235)	
Sí	18.30%	(56/306)	29.58%	(21/71)	14.89%	(35/235)	
VD/VI Control							0.118
No	83.66%	(256/306)	77.46%	(55/71)	85.53%	(201/235)	
Sí	16.34%	(50/306)	22.54%	(16/71)	14.47%	(34/235)	
Tiempo (días)							0.601
	195.02±1.53		193.76±2.20	71	195.41±1.62	235	

Para variables cualitativas se ha calculado el porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales (n/n_{total}). Para las variables cuantitativas se ha calculado la media±error estándar del número de pacientes. P no significativa ($P>0.05$).

No se observaron diferencias entre el valor máximo y el mínimo del índice de Qanadli entre los diferentes grupos de evolución del TEP (**Tabla 22**).

Tabla 22. Índice de Qanadli en la angio-TCMD del diagnóstico

Índice de Qanadli (%)	Media	Mínimo	Máximo
Todos los pacientes	34,85	2,5	100
TEP resuelto	33,09	2,5	100
TEP persistente	34,13	5	60
TEP crónico	43,24	5	95

De los 71 pacientes con TEP no resuelto, el 28,2 % presentaban características radiológicas de **TEP persistente** (20/71) y el 71,8 % características de **TEP crónico** (51/71). En el estudio de control realizado a los 6 meses, el índice de gravedad por TC en todos los pacientes con TEP persistente fue grado 1 y en todos los casos el índice de Qanadli había disminuido respecto al del diagnóstico (de 35,1 % a 7,8 %).

De los 169 pacientes con localización central del trombo en la angio-TCMD del diagnóstico, 127 (75,2 %) tuvieron un TEP resuelto en el estudio de control. De los pacientes con localización periférica, se observó TEP resuelto en 108 (78,8 %) (**Tabla**

23). El porcentaje de pacientes con TEP persistente fue similar en los grupos de localización central y periférica (6,5 % vs. 6,6 %).

Tabla 23. Evolución del TEP en función de la localización central o periférica de la trombosis en las angio-TCMD del diagnóstico

Localización						
	TEP resuelto		TEP persistente		TEP crónico	
Central	75.15%	(127/169)	6.51%	(11/169)	18.34%	(31/169)
Periférica	78.83%	(108/137)	6.57%	(9/137)	14.60%	(20/137)

1. 6. COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO

Durante el tratamiento anticoagulante, 5 pacientes del grupo de TEP resuelto (2,1 %) y 4 pacientes del grupo con TEP no resuelto (5,6 %) presentaron hemorragia. En 5 pacientes la hemorragia fue grave (3 pacientes del grupo de TEP resuelto y 2 pacientes del grupo de TEP no resuelto).

No se identificaron recidivas de la ETEV en nuestro grupo de pacientes.

2. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL EQUIPO DE TCMD EN EL QUE SE REALIZÓ EL DIAGNÓSTICO DE TEP

El diagnóstico del TEP por angio-TCMD en los pacientes se llevó a cabo utilizando tres equipos diferentes (TCMD): TC Toshiba de **2 detectores** (TC 2D) , TC Siemens de **16 detectores** (TC 16D) y TC Toshiba de **64 detectores** (TC 64D) (**Tabla 21**) Debido a esta diferencia en el equipo en el que se realizó la angio-TCMD del diagnóstico, en primer lugar se analizó si las poblaciones de pacientes diagnosticadas por cada equipo eran comparables, lo que supondría que todos los pacientes podrían considerarse como un único grupo en los análisis estadísticos posteriores. Para ello, se analizó si existían diferencias significativas en cada una de las variables listadas en el **Apartado 1** de **Resultados**, en función del equipo que se hubiera usado para el diagnóstico. En general, las variables mostraron valores comparables en las poblaciones de pacientes diagnosticadas por los tres equipos. Es decir, no se encontraron diferencias significativas en dichas variables en función del equipo utilizado para el diagnóstico. Solamente se encontraron diferencias significativas entre las poblaciones de pacientes diagnosticados según el equipo para 9 de las 60 variables incluidas en el estudio: clínica de TEP, ECO-DAD, ECG (+), Cáncer, IGTC, OVTC, Loc. Central, LSD y LID ($\chi^2 > 3.39$, $P < 0.037$) y marginalmente significativas para la edad ($\chi^2 > 5.52$, $P < 0.063$) (**Figura 30**).

Por tanto, como la mayoría de las variables presentaron valores comparables entre los tres equipos de diagnóstico, el factor equipo no se tuvo en cuenta en el resto de análisis.

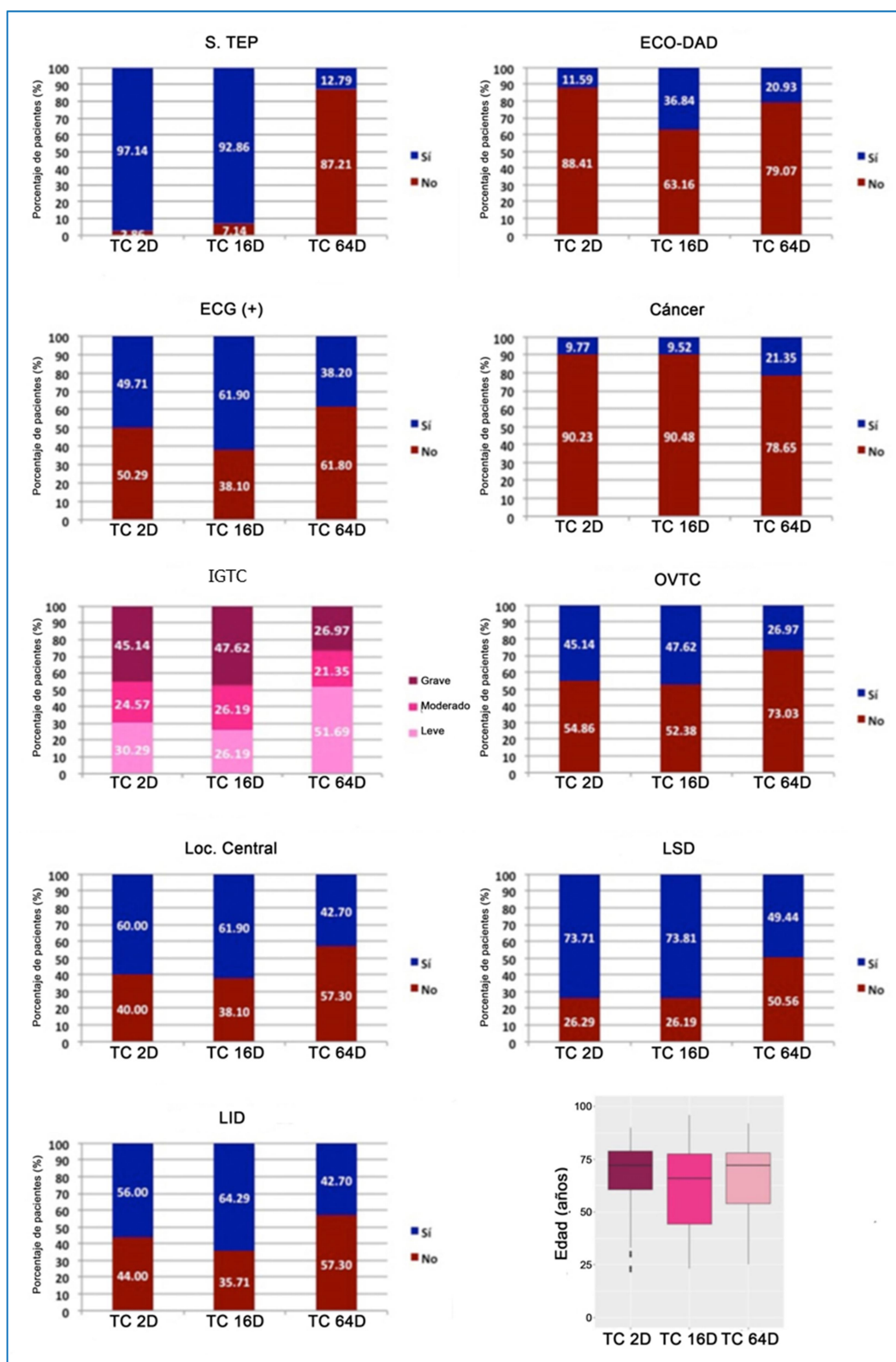


Figura 30. Representación gráfica de las frecuencias relativas de las variables en las que se encontraron diferencias significativas según el tipo de equipo de TC.

3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DEL TEP: RESUELTO Y NO RESUELTO

A los 306 pacientes diagnosticados con TEP incluidos en este trabajo se les realizó un control radiológico por angio-TCMD a los seis meses del diagnóstico inicial para valorar la resolución del TEP, definiendo las variables TEP resuelto y TEP no resuelto. Utilizando estos datos se analizó qué variables de las consideradas en este trabajo eran factores de riesgo asociados a la evolución del TEP.

En primer lugar se analizó cuáles de las variables consideradas en el [Apartado 1](#) de [Resultados](#) estaban asociadas a la resolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico inicial. Dichos análisis se llevaron a cabo mediante regresión logística bivalente debido a la naturaleza cualitativa de la variable TEP resuelto/no resuelto. Los modelos bivariantes indicaron que la presencia de trombosis residual en los estudios de angio-TCMD de control se asociaba a la existencia de varices en las extremidades inferiores, a la obstrucción vascular por TC (OVTC), a la localización del trombo en el LM, al índice de Qanadli ($P<0.05$) y a la localización del trombo en el LSD ($P<0.057$) ([Tabla 24](#) y [Figura 31](#)). Específicamente, estos modelos indicaron que:

1. Los pacientes con **varices en las extremidades inferiores** tenían el doble de probabilidad de tener un TEP no resuelto a los 6 meses del diagnóstico que los pacientes sin varices (OR=0.47) ([Tabla 24](#)).
2. Los pacientes diagnosticados con **obstrucción vascular grave** tenían el doble de probabilidad de tener un TEP no resuelto a los 6 meses del diagnóstico que los pacientes diagnosticados con obstrucción vascular no grave (OR=0.53) ([Tabla 24](#)).

3. Los pacientes con **trombosis localizada en el LSD** en la angio-TCMD del diagnóstico del TEP tenían el doble de probabilidad de tener un TEP no resuelto a los 6 meses que los pacientes sin trombosis en este lóbulo (OR=0.55) (**Tabla 24**).
4. Los pacientes con **trombosis localizada en el LM** en la angio-TCMD del diagnóstico del TEP tenían el doble de probabilidad de tener un TEP no resuelto a los 6 meses del diagnóstico que los pacientes sin trombosis en este lóbulo (OR=0.48) (**Tabla 24**).
5. Los valores del **índice de Qanadli** en la angio-TCMD del diagnóstico del TEP fueron significativamente mayores en los pacientes que a los 6 meses tuvieron un TEP no resuelto (40.66 ± 2.48) que los que tuvieron un TEP resuelto (33.09 ± 1.34). De hecho, la probabilidad de tener un TEP resuelto a los 6 meses disminuye 9 veces al aumentar un 10% el índice de Qanadli.

Tabla 24. Efecto de cada una de las variables analizadas independientemente sobre la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico.

Modelo	Variable	Clase	Coef- β	OR	P
1	Varices	No	Ref	-	-
		Sí	-0.737	0.479	0.007
2	OVTC	No	Ref	-	-
		Sí	-0.634	0.530	0.020
3	LSD	No	Ref	-	-
		Sí	-0.588	0.556	0.057
4	LM	No	Ref	-	-
		Sí	-0.723	0.485	0.013
5	I. Qanadli		-0.016	0.983	0.009

Tabla 25. Descripción de variables asociadas a la resolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico inicial.

	Pacientes con TEP No resuelto		Pacientes con TEP resuelto	
OVTC				
No	47.89%	(34/71)	63.40%	(149/235)
Sí	52.11%	(37/71)	36.60%	(86/235)
LSD				
No	23.94%	(17/71)	36.17%	(85/235)
Sí	76.06%	(54/71)	63.83%	(150/235)
LM				
No	29.58%	(21/71)	46.38%	(109/235)
Sí	70.42%	(50/71)	53.62%	(126/235)
I. Qanadli				
	40.66±2.68	71	33.09±1.34	235
Varices				
No	53.52%	(38/71)	70.64%	(166/235)
Sí	46.47%	(33/71)	29.36%	(69/235)

Para variables cualitativas se ha calculado el porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales (n/n_{total}). Para las variables cuantitativas se ha calculado la media±error estándar del número de pacientes

A continuación, se analizó la interacción entre las variables listadas en la **Tabla 25** para predecir la resolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico. Para ello, se construyeron diferentes **modelos multivariantes** mediante regresión logística en los que se incluyeron todas las combinaciones posibles de las variables de la **Tabla 25** como predictores y la resolución del TEP o ausencia de tal como variable a predecir. Para cada modelo se calculó el valor de AIC y se consideró como el mejor modelo aquel con menor valor de este índice. El mejor modelo incluía las variables: presencia de varices y trombosis localizada en el LM. A pesar de ser el mejor modelo, su poder de predicción fue pequeño ($R^2\text{-Macfadden}=0.04$, $\kappa=0$). De hecho, aunque el modelo mostró una sensibilidad (FVP detectados respecto todas las muestras) del 100%, su especificidad (FVN detectados respecto el total) fue del 0%. Además, el AUC obtenido fue de 0,5 (1: perfecto, <0,5: el modelo no discrimina las clases). Por tanto, considerar conjuntamente más de las variables que por separado se asociaban a la resolución del TEP no permitió una mejor predicción de esta variable.

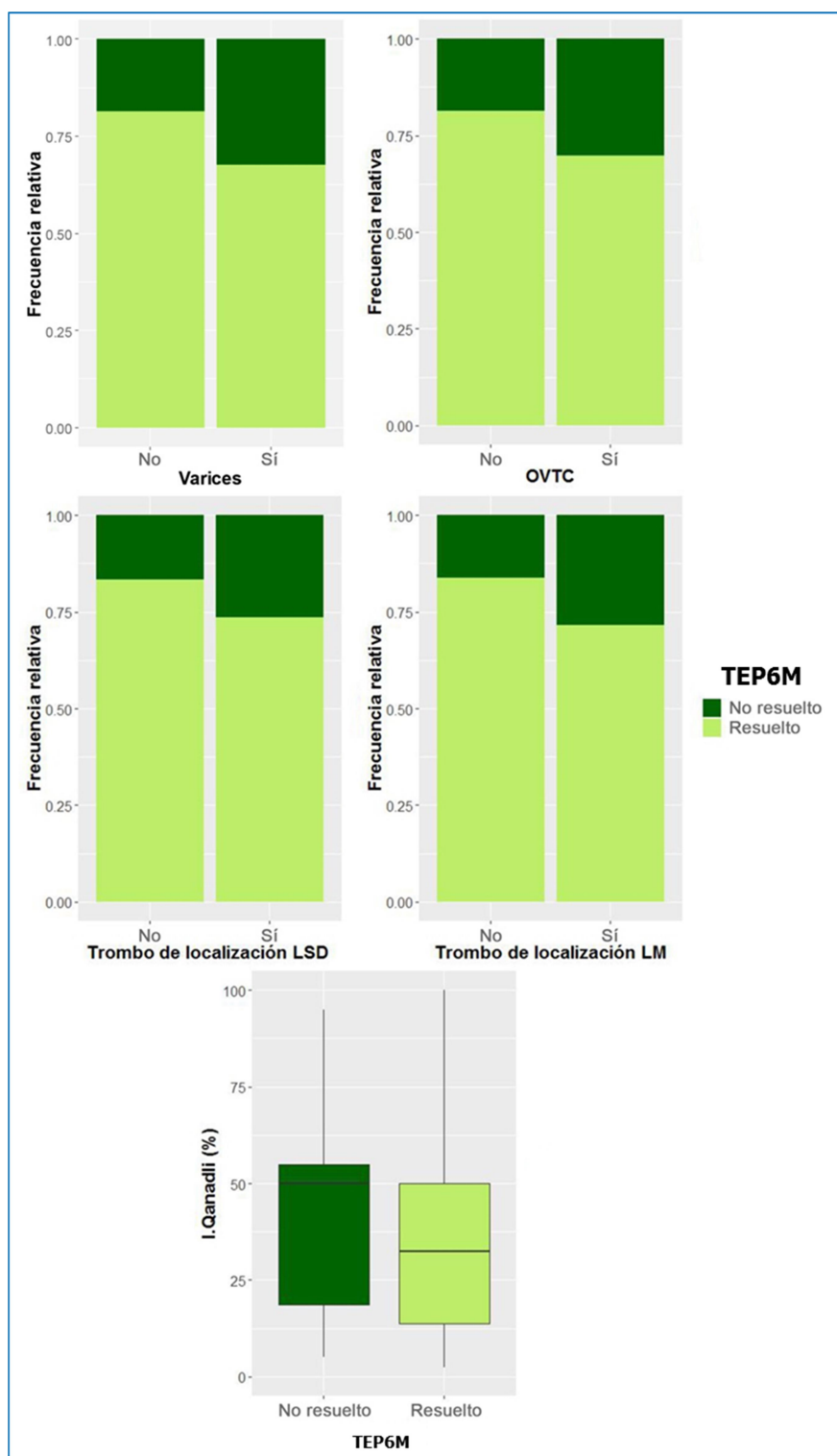


Figura 31. Representación gráfica de la frecuencia relativa de pacientes en función de la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico inicial (TEP6M) y de la presencia de varices, OVTC, LSD y LM; y representación gráfica de los valores medios del I. Qanadli (%) del grupo de pacientes con TEP resuelto y TEP no resuelto.

4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DEL TEP: RESUELTO, PERSISTENTE Y CRÓNICO

En el apartado anterior se analizó qué variables de las incluidas en este estudio eran factores de riesgo asociadas a la evolución del TEP a resuelto o no resuelto. En el presente apartado se analizó qué variables de las incluidas eran factores de riesgo asociadas a la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico (TACTEP6m), pero en este caso la variable se categorizó en tres clases: TEP resuelto, persistente y crónico.

Nuevamente, se analizó mediante modelos bivariantes qué variables de las consideradas en el **Apartado 1** de **Resultados** estaban asociadas a la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico. Dichos análisis se llevaron a cabo por regresión logística debido a la naturaleza cualitativa de la variable TACTEP6m. Los modelos bivariantes indicaron que la evolución de TACTEP6m se asociaba significativamente con haber sufrido una cirugía (Cirugía), con la presencia de varices en las extremidades inferiores (Varices), con la obstrucción vascular por TC grave (OVTC), con la presencia de trombo localizado en el LM (LM), con el índice de Qanadli (I. Qanadli) ($P<0.050$) y, marginalmente, con el índice de gravedad por TC (IGTC) ($P<0.070$) (**Tabla 26** y **Figura 32**). Dado que la variable TACTEP6m estaba definida por 3 clases (TEP resuelto, persistente o crónico) se realizaron análisis de regresión logística comparando estas clases dos a dos para identificar las diferencias en cada variable asociada a la evolución de TEP entre las tres clases de la variable a predecir. Los resultados indicaron que:

1. El porcentaje de pacientes que habían sufrido una **cirugía reciente** fue significativamente menor entre aquellos con TEP crónico que en aquellos con TEP persistente o resuelto ($P<0.04$). Este porcentaje fue similar en los pacientes con TEP

persistente y TEP resuelto ($P=0.77$). Además, los pacientes sin antecedente de cirugía tenían aproximadamente un 90% más de probabilidad de presentar hallazgos de TEP crónico frente a hallazgos de TEP persistente o TEP resuelto respecto a los pacientes con antecedente de cirugía ($OR=0.11$ y 0.13 , respectivamente) (**Tabla 26** y **Figura 32**).

2. El porcentaje de pacientes con **varices en las extremidades inferiores** fue significativamente mayor en los pacientes con TEP crónico y persistente ($P=0.36$) que en los pacientes con TEP resuelto ($P<0.02$). Los pacientes con varices en las extremidades inferiores tuvieron 2 y 3 veces, respectivamente ($OR=1.82$, $OR=2.94$, respectivamente), más probabilidad de presentar hallazgos de TEP crónico y TEP persistente en comparación con los pacientes sin varices (**Tabla 26** y **Figura 32**).
3. El porcentaje de pacientes con un **IGTC grado 3-grave** fue significativamente mayor en los pacientes con hallazgos de TEP crónico en la angio-TCMD de control que en los pacientes con TEP resuelto ($P=0.02$), con un valor intermedio en los pacientes con TEP persistente y que no difirió del de las otras dos categorías de TEP ($P>0.34$). Además, los pacientes con un IGTC grado 3-grave tuvieron 2.5 veces más probabilidades de presentar hallazgos de TEP crónico ($OR=2.52$) que los pacientes con un IGTC grupo 2-moderado o grupo 1-leve (**Tabla 26** y **Figura 32**).
4. El porcentaje de pacientes con **OVTC grave** fue similar entre los pacientes con TEP resuelto y persistente ($P=0.76$), pero fue significativamente mayor en los pacientes con TEP crónico que en los pacientes con TEP resuelto ($P<10^{-2}$). No se observaron diferencias significativas en este porcentaje entre los pacientes con TEP persistente y crónico ($P=0.20$). En pacientes con obstrucción vascular grave, la probabilidad de mostrar hallazgos de TEP crónico en la angio-TCMD de control en vez de TEP resuelto fue 2,2 veces mayor que en los pacientes sin obstrucción vascular grave ($OR=2.28$) (**Tabla 26** y **Figura 32**).

5. El porcentaje de pacientes con **trombosis localizada en el LM** y con hallazgos radiológicos de TEP crónico fue significativamente mayor al de pacientes con trombosis en LM y TEP resuelto ($P=0.02$). El porcentaje de pacientes con trombosis en el LM y TEP persistente mostró un valor intermedio al de las otras dos categorías, no siendo significativamente diferente en ninguno de los dos casos ($P>0.15$). Los pacientes con trombosis localizada en el LM tuvieron el doble de probabilidad de tener un TEP crónico en comparación con tener un TEP resuelto a los 6 meses del diagnóstico (OR=2.07) (**Tabla 26** y **Figura 32**).
6. El valor del **índice de Qanadli** en los pacientes con hallazgos de TEP crónico fue significativamente mayor al de los pacientes con TEP resuelto ($P<10^{-4}$). Los valores del índice de Qanadli no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con TEP crónico y persistente ($P=0.12$) ni entre los de TEP persistente y TEP resuelto ($P=0.89$) (**Tabla 26** y **Figura 32**). De hecho, la probabilidad de tener hallazgos de TEP crónico a los 6 meses aumenta 10,1 veces al aumentar un 10% el índice de Qanadli (OR=1.016).

Tabla 26. Efecto de cada una de las variables analizadas independientemente sobre la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico.

	Pacientes con TEP resuelto		Pacientes con TEP persistente		Pacientes con TEP Crónico	
OVTC						
No	63.40%	(149/235)	60%	12/20	43.13%	22/51
Sí	36.60%	(86/235)	40%	8/20	56.86%	29/51
IGTC						
1.Leve	38.29%	(90/235)	40%	8/20	23.52%	12/51
2.Moderado	25.10%	(59/235)	20%	4/20	19.60%	10/51
3.Grave	36.60%	(86/235)	40%	8/20	56.86%	29/51
LM						
No	46.38%	(109/235)	30%	6/20	29.41%	15/51
Sí	53.62%	(126/235)	70%	14/20	70.58%	36/51
I. Qanadli						
	33.09±1.34	235	34.12±4.09	20	43.23±3.33	51
Varices						
No	70.64%	(166/235)	45%	(9/20)	56.86%	(29/51)
Sí	29.36%	(69/235)	55%	(11/20)	43.13%	(22/51)
Cirugía						
No	87.23	(205/235)	85%	(17/20)	98.03%	(50/51)
Sí	12.76	(30/235)	14%	(3/20)	1.96%	(1/51)

Para variables cualitativas se ha calculado el porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales (n/n_{total}). Para las variables cuantitativas se ha calculado la media±error estándar del número de pacientes.

A continuación, siguiendo el mismo procedimiento que en el apartado anterior, se construyeron diferentes **modelos multivariantes** de regresión logística para predecir la probabilidad de tener un TEP resuelto, persistente o crónico a los seis meses del diagnóstico. En estos modelos se incluían todas las combinaciones posibles de las variables listadas en la **Tabla 27**: haber sufrido una intervención quirúrgica, presencia de varices, OVTC, IGTC, localización de la trombosis en el LM e I. Qanadli. Para cada modelo se calculó el valor de AIC y se consideró como el mejor aquel con menor valor de este índice. El mejor modelo incluyó las siguientes variables: haber sufrido cirugía, presencia de varices, localización de la trombosis en el LM e I. Qanadli. Los parámetros más relevantes del modelo mostraron que no era un modelo bueno de predicción de la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico según si estaba resuelto o si tenía características radiológicas de TEP persistente o crónico en el caso de los no resueltos

(R^2 -Macfadden=0.06, $\kappa=0$). De nuevo, el mejor modelo mostró una sensibilidad (FVP detectados respecto todas las muestras) del 100%, y una especificidad (FVN detectados respecto el total) del 0%. Además, el AUC obtenido fue 0.5 (1: perfecto, <0.5: el modelo no discrimina las clases). Por tanto, no se obtuvo ningún modelo multivariante que predijera la variable TACTEP6m con precisión. De nuevo, la combinación de las variables asociadas a tener TEP resuelto, crónico o persistente no mejora la predicción de dicha variable que se obtiene con cada variable por separado.

Tabla 27. Efecto de cada una de las variables analizadas independientemente sobre la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico considerando TEP no resuelto, persistente y crónico.

Modelo	Variable	Clase	Coef- β	OR	P
1	Cirugía	No	Ref		
		Sí	-0.580	0.559	0.036
2	Varices	No	Ref	-	-
		Sí	0.380	1.471	0.016
3	IGTC	1.Leve	Ref	-	-
		2.Moderado	0.062	1.064	0.077
		3.Grave	0.422	1.525	0.018
4	OVTC	No	Ref	-	-
		Sí	0.396	1.486	0.011
5	LM	No	Ref	-	-
		Sí	0.404	1.498	0.011
6	I. Qanadli		0.016	1.016	0.004

Coef: Coeficiente. Ref: Referencia.

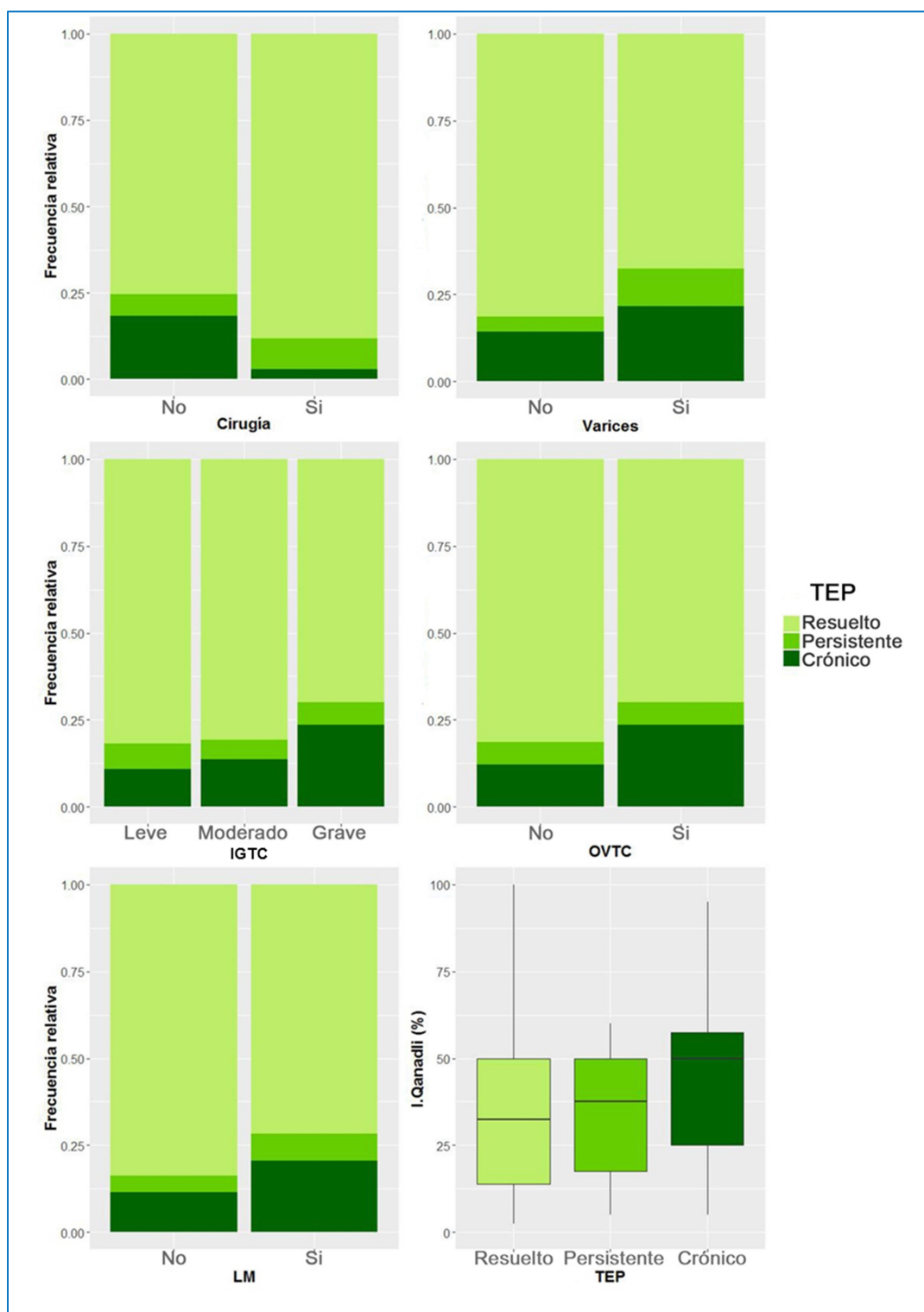


Figura 32. Representación gráfica de la frecuencia relativa de pacientes según la evolución del TEP a los 6 meses (TACTEP6m) para las variables Cirugía, Varices, IGTC, OVTC, LM; y representación gráfica de los valores medios del I. Qanadli (%) del grupo de pacientes con TEP resuelto, persistente o crónico

5. RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE QANADLI Y LA RESOLUCIÓN DEL TEP

En los **Apartados 4** y **5** de **Resultados** se ha demostrado que el índice de Qanadli está relacionado con la evolución del TEP, tanto si consideramos el TEP como no resuelto y resuelto, o como resuelto, persistente y crónico. Para valorar en detalle estas relaciones se analizaron las diferencias entre clases de evolución de TEP utilizando el Test de Kruskal-Wallis ya que este índice fue una variable no paramétrica.

Los valores del índice de Qanadli fueron significativamente mayores en los pacientes con TEP no resuelto (40.66 ± 1.48) que en los pacientes con TEP resuelto a los 6 meses del diagnóstico (33.09 ± 1.34) ($\chi^2=7.040$, $P=0.007$). Los valores del índice de Qanadli también se diferenciaron significativamente cuando se consideraron tres categorías de evolución de TEP en vez de dos: el índice fue menor en los pacientes con TEP resuelto (33.09 ± 1.34) y persistente (34.12 ± 4.09) que en los pacientes con TEP crónico (43.23 ± 3.33) ($\chi^2=8.829$, $P=0.012$) (**Figura 31** y **Figura 32**). Por tanto, valores elevados del índice de Qanadli están asociados con tener un TEP no resuelto a los 6 meses del diagnóstico y, en concreto, con tener hallazgos de TEP crónico.

6. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA VARIABLE RADIOLÓGICA VD/VI.

Los valores de referencia empleados en este estudio para detectar **disfunción del VD en la angio-TCMD** son una relación VD/VI > 1 en el plano axial. De los 306 pacientes, 102 presentaron una relación VD/VI aumentada en la angio-TCMD del diagnóstico (33,3 %). Después de 6 meses de tratamiento, el aumento de la relación VD/VI sólo persistía en 50 pacientes (16,3 %).

De los pacientes en los que el TEP no se había resuelto a los 6 meses, en el momento del diagnóstico el 39,4 % (28/71) tenían aumentado el ratio VD/VI. De estos, a los 6 meses, sólo permanecía aumentado en el 16,9 % (12/71). De los pacientes con TEP resuelto a los 6 meses, en el momento del diagnóstico el 31,5 % (74/235) tenía el ratio VD/VI aumentado. De estos pacientes, a los 6 meses, sólo permanecía aumentado en el 9,8 % (23/235).

Si se clasifican los pacientes en función de la obstrucción vascular en la angio-TCMD del diagnóstico, de los 110 pacientes que tuvieron un IGTC grado 1 (obstrucción < 25 %), 13 tenían una relación VD/VI aumentada en el diagnóstico (11,8 %) y 12 en la angio-TCMD de control (10,9 %). De los 73 pacientes que tuvieron un IGTC grado 2 (obstrucción ≥ 25 % pero < 50 %), 18 (24,7 %) tenían una relación VD/VI aumentada en el momento del diagnóstico y 13 en la angio-TCMD de control (17,8 %). Finalmente, de los 123 pacientes que tuvieron un IGTC grado 3 (obstrucción ≥ 50 %), 71 (57,7 %) tenían una relación VD/VI aumentada en el momento del diagnóstico y sólo 25 (20,3 %) en la angio-TCMD de control. La evolución de la relación VD/VI entre la angio-TCMD del diagnóstico y la realizada como control está recogida en la **Tabla 28**.

Tabla 28. Variación de la relación VD/VI >1 en función del índice de gravedad por TC.

	Aumento de la relación VD/VI > 1		
IGTC	Diagnóstico	Control	Variación
Grado 1	11.82% (13/110)	10.91% (12/110)	- 7.70%
Grado 2	24.66% (18/73)	17.81% (13/73)	- 27.78%
Grado 3	57.72% (71/123)	20.33% (25/123)	- 64.68%

Porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales por grado ($n/n_{\text{total grado}}$).

La variable $v(\text{VD/VI})$ es una variable cualitativa calculada a partir del cambio de la relación del diámetro del VD y el VI entre la angio-TCMD del diagnóstico y la realizada a los 6 meses. Está compuesta por 4 clases: aumento del tamaño, disminución del tamaño, aumento persistente, nunca ha aumentado.

Tabla 29. Pacientes con TEP resuelto y TEP no resuelto en las angio-TCMD a los 6 meses del diagnóstico, en función de la variación de VD/VI.

	Pacientes con TEP Resuelto		Pacientes con TEP no resuelto	
Nunca aumentada	63.82%	(150/235)	54.92%	(39/71)
Disminución	21.70%	(51/235)	22.53%	(16/71)
Sigue aumentada	9.78%	(23/235)	16.90%	(12/71)
Aumento	4.68%	(11/235)	5.63%	(4/71)

Porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales (n/n_{total}).

Se analizó si la variable $v(\text{VD/VI})$ estaba relacionada con la evolución del TEP a los 6 meses del diagnóstico mediante regresiones logísticas. No se encontraron diferencias significativas entre el número de pacientes con TEP resuelto y TEP no resuelto en cada una de las clases de la variable de $v(\text{VD/VI})$ ($P>0.38$) (**Tabla 29** y **Figura 33**). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes con TEP resuelto, persistente y crónico en cada una de las clases de la variable $v(\text{VD/VI})$

($P>0.338$) (Tabla 30 y Figura 33). Por tanto, la variación de la relación VD/VI no se asoció con la evolución del TEP a los 6 meses de diagnóstico.

Tabla 30. Pacientes con TEP resuelto, persistente y crónico en la angio-TCMD a los 6 meses del diagnóstico según la variación de VD/VI.

	Pacientes con TEP resuelto		Pacientes con TEP persistente		Pacientes con TEP Crónico	
Nunca aumentada	63.82%	(150/235)	65%	(13/20)	50.98%	(26/51)
Disminución	21.70%	(51/235)	20%	(4/20)	23.52%	(12/51)
Sigue aumentada	9.78%	(23/235)	15%	(3/20)	17.64%	(9/51)
Aumento	4.68%	(11/235)	0%	(0/20)	7.84%	(4/51)

Porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales (n/n_{total}).

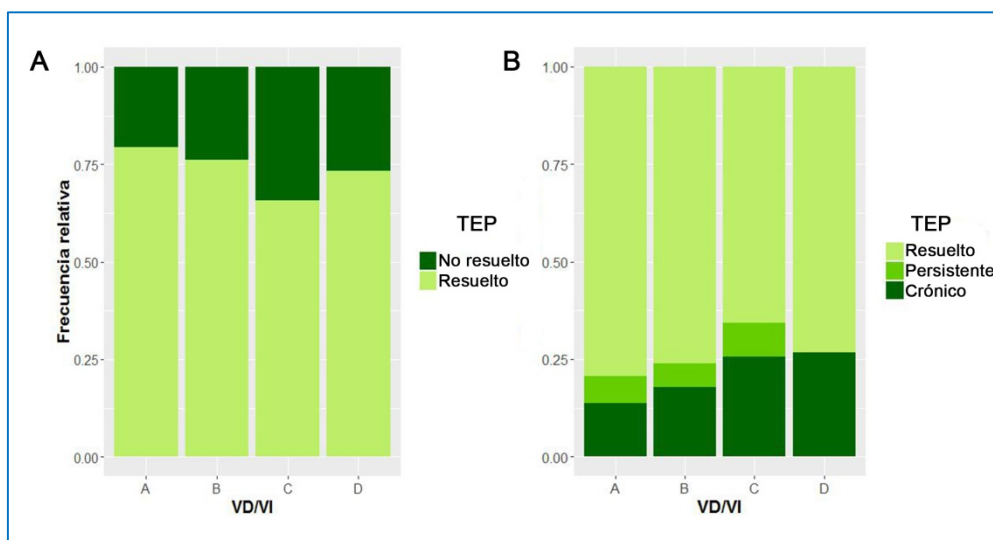


Figura 33. Representación gráfica de las frecuencias relativas de pacientes con TEP no resuelto y resuelto (A) y TEP resuelto, persistente y crónico (B) a los 6 meses del diagnóstico según la variación de VD/VI (A: nunca ha aumentado, B: disminución, C: sigue aumentada y D: aumento).

7. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO DE LA ARTERIA PULMONAR.

Para valorar la evolución del tamaño de la arteria pulmonar se clasificó a los pacientes en función de la obstrucción vascular en la angio-TCMD del diagnóstico mediante el IGTC. Se consideró que el tamaño de la arteria pulmonar era patológico cuando su diámetro era mayor de 29 mm. De los 110 pacientes que tuvieron un IGTC grado 1-leve (obstrucción < 25 %), 22 tenían el tamaño de la arteria pulmonar aumentado en el diagnóstico (20 %) y 20 en el estudio de control (18,2 %). De los 73 pacientes que tuvieron un IGTC grado 2-moderado (obstrucción \geq 25 % pero < 50 %), la arteria pulmonar estaba dilatada en 25 pacientes (34,2 %) en el momento del diagnóstico y en 9 (12,3 %) en la angio-TCMD de control. Finalmente, de los 123 pacientes que tuvieron un IGTC grado 3-grave (obstrucción \geq 50 %), 64 (52 %) tenían la arteria pulmonar dilatada en la angio-TCMD del diagnóstico y sólo 27 (22 %) en la angio-TCMD de control. La evolución del porcentaje de pacientes con la arteria pulmonar dilatada entre la angio-TCMD del diagnóstico y la realizada como control está recogida en la **Tabla 31**.

Tabla 31. Variación del tamaño de la arteria pulmonar en función del índice de gravedad por TC.

Dilatación de la arteria pulmonar (> 29 mm)			
IGTC	Diagnóstico	Control	Variación
Grado 1	20.0%	18.2%	- 9.1%
Grado 2	34.2%	12.3%	-64.0%
Grado 3	52.0%	22.0%	-57.8%

En la angio-TCMD del diagnóstico del TEP y en la realizada como control a los 6 meses se evaluó si el tamaño de la arteria pulmonar estaba aumentado con respecto a

los niveles normales. Con estas dos medidas se generó la variable ProTamAP, que define el cambio del tamaño de la arteria pulmonar entre la angio-TCMD del diagnóstico y la de control y está compuesta por 4 clases: aumento del tamaño, disminución del tamaño, aumento persistente, nunca ha aumentado. Esta variable se creó para analizar la relación entre la evolución del TEP a los 6 meses y el cambio del tamaño de la arteria pulmonar. Este análisis se realizó mediante regresión logística.

Tanto si se consideró la evolución del TEP como resuelto o no resuelto, o como resuelto, persistente o crónico, se encontraron diferencias significativas en la variable ProTamAP ($P=0.01$). En los pacientes en los que el diámetro de la arteria pulmonar siguió aumentado, el porcentaje de pacientes con TEP no resuelto fue significativamente mayor que el de los pacientes con TEP resuelto (Tabla 32 y Figura 34). En estos pacientes, la probabilidad de tener TEP no resuelto frente a TEP resuelto aumentó 2 veces ($OR=2.12$). En los pacientes en los que el diámetro de la arteria pulmonar nunca estuvo aumentado o disminuyó, el porcentaje de pacientes con TEP no resuelto fue significativamente menor que el de pacientes con TEP resuelto ($P<0.02$). De hecho, en los pacientes con estos cambios la probabilidad de tener un TEP no resuelto fue la mitad que la de tener un TEP resuelto (Tabla 32 y Figura 34). Esta tendencia no se observó en los pacientes en los que el diámetro de la arteria pulmonar aumentó a los 6 meses del diagnóstico inicial, posiblemente por el bajo número de casos ($n=9$).

Tabla 32. Pacientes con TEP resuelto y no resuelto a los 6 meses del diagnóstico según la evolución del tamaño de la arteria pulmonar (ProTamAP).

	Pacientes con TEP resuelto		Pacientes con TEP no resuelto	
Nunca aumentada	61.27%	(144/235)	59.15%	(42/71)
Disminución	23.82%	(56/235)	11.26%	(8/71)
Aumento persistente	12.34%	(29/235)	25.35%	(18/71)
Aumento	2.55%	(6/235)	4.22%	(3/71)

Porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales (n/n_{total}).

Las diferencias significativas obtenidas al considerar la evolución del TEP como resuelto, persistente y crónico se debieron: 1) al porcentaje inferior de pacientes con TEP resuelto entre aquellos en los que el tamaño de la arteria pulmonar siguió aumentado y 2) al porcentaje mayor de pacientes con TEP resuelto entre aquellos en los que el tamaño de la arteria pulmonar disminuyó o nunca aumentó. Esto se debió a que el porcentaje de pacientes con TEP persistente y TEP crónico fue similar en todos los cambios del tamaño de la arteria pulmonar considerados ($P>0.11$) (**Tabla 33** y **Figura 34**).

Tabla 33. Pacientes con TEP resuelto, persistente y crónico en las angio-TCMD realizadas a los 6 meses del diagnóstico de TEP agudo según la variación del tamaño de la arteria pulmonar.

	Pacientes con TEP resuelto		Pacientes con TEP persistente		Pacientes con TEP Crónico	
Nunca aumentada	61.27%	(144/235)	55%	(11/20)	60.78%	(31/51)
Disminución	23.82%	(56/235)	65%	(13/20)	9.80%	(5/51)
Aumento persistente	12.34%	(29/235)	20%	(4/20)	27.45%	(14/51)
Aumento	2.55%	(6/235)	10%	(2/20)	1.96%	(1/51)

Porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales (n/n_{total}).

Por tanto, si el tamaño de la arteria pulmonar sigue aumentado entre la angio-TCMD del diagnóstico del TEP agudo y la realizada como control a los 6 meses hay una mayor probabilidad de que el TEP no se resuelva. Si el diámetro de la arteria pulmonar nunca ha aumentado o ha disminuido entre los dos estudios, hay mayor probabilidad de que el TEP a los 6 meses esté resuelto.

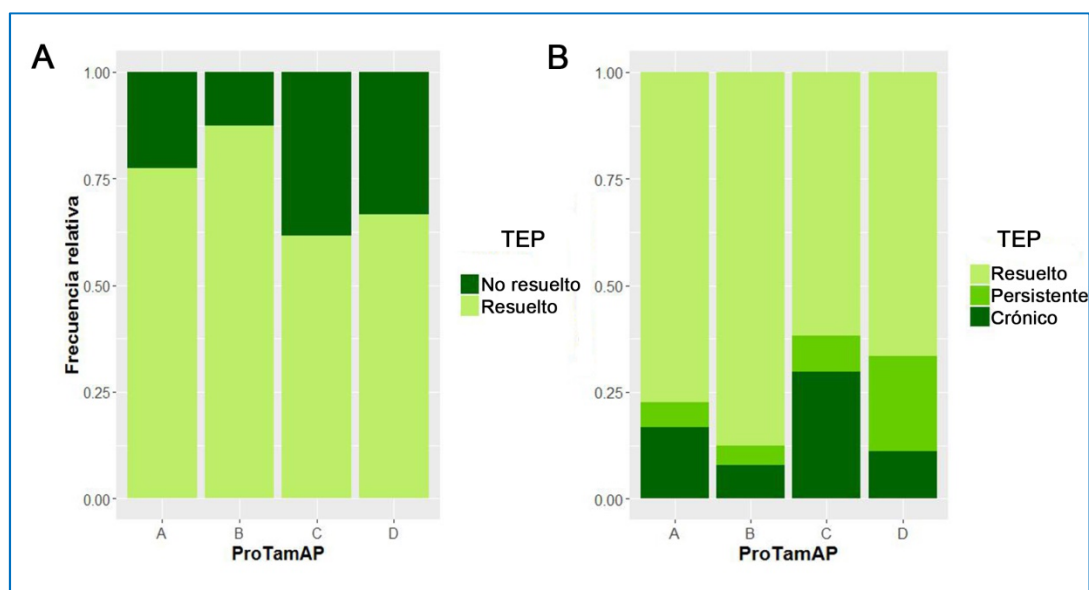


Figura 34. Representación gráfica de las frecuencias relativas de pacientes con TEP no resuelto y resuelto (A) y TEP resuelto, persistente y crónico (B) a los 6 meses del diagnóstico según el cambio de tamaño de la arteria pulmonar entre la angio-TCMD del diagnóstico y la realizada a los 6 meses (ProTamAP). (A: nunca ha aumentado, B: disminución, C: sigue aumentada, y D: aumento)

8. RESOLUCIÓN DEL TEP A LO LARGO DEL TIEMPO

A los pacientes incluidos en este trabajo se les realizaron controles por angio-TCMD entre los 5 y los 8 meses tras el diagnóstico de TEP agudo. Agrupamos los tiempos en los que se habían realizado los estudios en 5 meses (< 180 días), 6 meses (181 – 213 días), 7 meses (214 – 243 días) y 8 meses (> 243 días). Con estos datos se estudió el porcentaje de resolución del TEP a lo largo del tiempo mediante análisis de contingencia en los que se compararon los porcentajes de los pacientes con TEP no resuelto y resuelto entre los tiempos en los que se fueron realizando los estudios de control. La media de tiempo a la que se realizaron los controles fue de 195 ± 1.460 días.

Tabla 34. Número y porcentaje de pacientes con TEP resuelto y no resuelto en función del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la angio-TCMD de control.

	Pacientes con TEP Resuelto		Pacientes con TEP no resuelto	
5 meses	80.49%	(66/82)	19.51%	(16/82)
6 meses	73.84%	(127/172)	26.16%	(45/172)
7 meses	76.47%	(26/34)	23.53%	(8/34)
8 meses	88.89%	(16/18)	11.11%	(2/18)

Porcentaje de pacientes (%) y la relación entre el número de pacientes y el número de pacientes totales por tiempo (n/n_{total}).

En ninguna de las comparaciones se hallaron diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes con TEP no resuelto o resuelto ($\chi^2 < 2.470$, $P > 0.116$) (**Tabla 34** y **Figura 35**), lo que indica que, en nuestro estudio, el tiempo no es un factor asociado con la resolución del TEP.

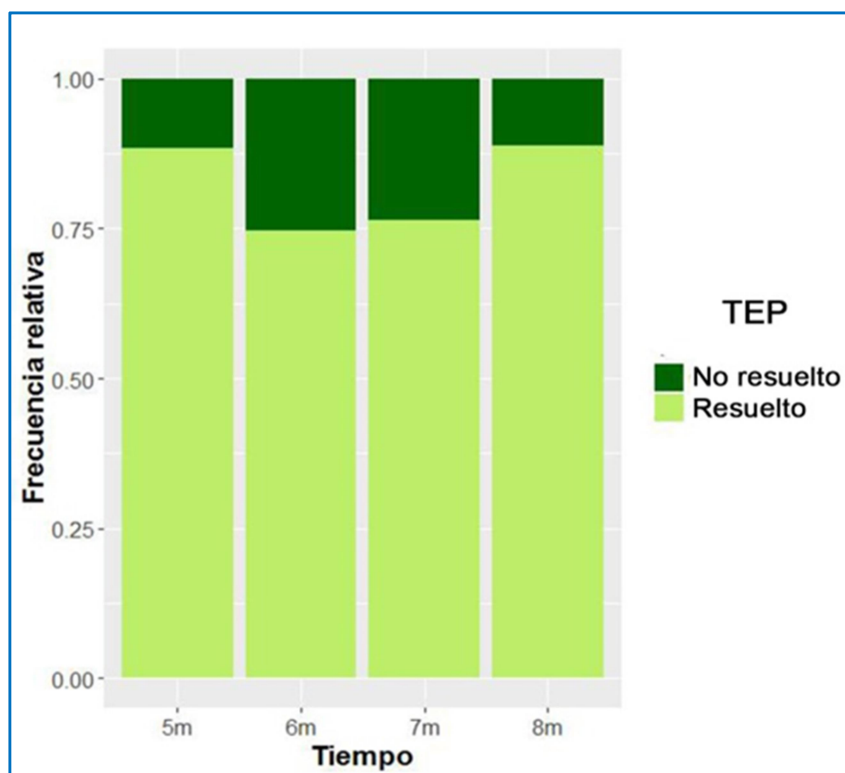


Figura 35. Representación gráfica de la frecuencia relativa de los pacientes con TEP resuelto y no resuelto en función del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la angio-TCMD de control.

9. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN VASCULAR EN LA ANGIO-TCMD DE DIAGNÓSTICO DE TEP

En el momento del diagnóstico del TEP agudo se determinó si la obstrucción vascular por TC era grave o no (variable OVTC). Utilizando estos datos, se analizó qué variables de las consideradas en este trabajo eran factores de riesgo asociados a la gravedad de la obstrucción vascular en la angio-TCMD. En primer lugar se analizó cuáles de las variables consideradas en el **Apartado 1** de **Resultados** estaban asociadas a tener una OVTC grave en el diagnóstico inicial. Los modelos bivariantes indicaron que se asociaba al índice de shock, a tener en la ecocardiografía hipertensión pulmonar, dilatación de la aurícula derecha o disfunción del VD, a presentar en el ECG bloqueo de la rama derecha del haz de Hiss, un patrón S1Q3T3, onda T negativa o hallazgos positivos agrupados, a tener troponinas elevadas y, en la angio-TCMD, a la dilatación de la arteria pulmonar, a la presencia de derrame pleural y a la localización de la trombosis ($P<0.05$) (**Tabla 35** y **Figura 36**). Específicamente, estos modelos indicaron que:

1. Un índice de shock patológico aumentó más del doble la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con tener índice de shock normal (OR=2.40) (**Tabla 35**).
2. El diagnóstico de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía aumentó cinco veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener hipertensión pulmonar (OR=5.23) (**Tabla 35**).
3. La dilatación de la aurícula derecha en la ecocardiografía aumentó tres veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tenerla (OR=3.39) (**Tabla 35**).

4. La disfunción del VD en la ecocardiografía aumentó más de dos veces y media la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener dicha disfunción ventricular (OR=2.71) (**Tabla 35**).
5. El bloqueo en la rama derecha del haz de Hiss en el ECG aumentó casi dos veces la probabilidad de tener una OVTC grave (OR=1.87) (**Tabla 35**).
6. El tener un patrón S1Q3T3 en el ECG aumentó más de dos veces la probabilidad de tener una OVTC grave en relación con no tener ese patrón (OR=2.23) (**Tabla 35**).
7. La presencia de una onda T negativa en el ECG aumentó tres veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener onda T negativa (OR=3.09) (**Tabla 35**).
8. La agrupación de hallazgos positivos en el ECG aumentó casi tres veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con tener hallazgos negativos en el ECG (OR=2.70) (**Tabla 35**).
9. La elevación de las troponinas en el momento del diagnóstico aumentó tres veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con aquellos pacientes con un valor de troponinas normal (OR=2.92) (**Tabla 35**).
10. Los pacientes con un aumento del diámetro de la arteria pulmonar en la angio-TCMD tuvieron una probabilidad tres veces mayor de tener una OVTC grave en comparación con los pacientes que tenía una arteria pulmonar de tamaño normal (OR=2.95) (**Tabla 35**).
11. La presencia de derrame pleural en la angio-TCMD redujo a la mitad la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener derrame pleural (OR=0.50) (**Tabla 35**).
12. La presencia de trombosis en localización central aumentó 40 veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con tener únicamente trombosis en localización periférica (OR=40.65) (**Tabla 35**).

13. La localización de la trombosis en el LSD aumentó más de 21 veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener trombosis en esta localización (OR=21.52) (**Tabla 35**).
14. La localización de la trombosis en el LM aumentó 21 veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener trombosis en esta localización (OR=21.52) (**Tabla 35**).
15. La localización de la trombosis en el LID aumentó casi once veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener trombosis en esta localización (OR=10.83) (**Tabla 35**).
16. La localización de la trombosis en LSI aumentó dieciocho veces y media la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener trombosis en esta localización (OR=18.60) (**Tabla 35**).
17. La localización de la trombosis en la língula aumentó más de diecisiete veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener trombosis en esta localización (OR=17.74) (**Tabla 35**).
18. La localización de la trombosis en el LII aumentó más de quince veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con no tener trombosis en esta localización (OR=15.35) (**Tabla 35**).
19. La presencia de trombosis localización bilateral aumentó 23 veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con tener trombosis unilateral (OR=22.94) (**Tabla 35**).

Tabla 35. Parámetros de los modelos de regresión logística en los que se encontró una asociación significativa entre OVTC grave y el factor analizado.

Modelo	Variable	Clase	Coef- β	OR	P
1	I. Shock	Normal	Ref	-	-
		Patológico	0.8737	2.396	0.012
2	ECO-HTP	No	Ref	-	-
		Sí	1.6547	5.232	$<10^{-3}$
3	ECO-DAD	No	Ref	-	-
		Sí	1.222	3.394	0.005
4	ECO-DVD	No	Ref	-	-
		Sí	0.9965	2.709	0.020
5	ECG-BRD	No	Ref	-	-
		Sí	0.627	1.872	0.046
6	ECG-S1Q3T3	No	Ref	-	-
		Sí	0.8013	2.228	0.006
7	ECG-T. neg	No	Ref	-	-
		Sí	1.1274	3.088	$<10^{-4}$
8	ECG (+)	No	Ref	-	-
		Sí	0.9941	2.702	$<10^{-4}$
9	Trop	No	Ref	-	-
		Sí	1.0721	2.922	0.001
10	Tam. AP. Dxo.	No	Ref	-	-
		Sí	1.0829	2.953	$<10^{-4}$
11	Derrame	No	Ref	-	-
		Sí	-0.6939	0.500	0.020
12	Loc. Central	No	Ref	-	-
		Sí	3.7049	40.646	$<10^{-4}$
13	LSD	No	Ref	-	-
		Sí	3.0689	21.518	$<10^{-4}$
14	LM	No	Ref	-	-
		Sí	3.069	21.520	$<10^{-4}$
15	LID	No	Ref	-	-
		Sí	2.382	10.827	$<10^{-4}$
16	LSI	No	Ref	-	-
		Sí	2.923	18.597	$<10^{-4}$
17	LING	No	Ref	-	-
		Sí	2.876	17.743	$<10^{-4}$
18	LII	No	Ref	-	-
		Sí	2.731	15.348	$<10^{-4}$
19	Bilateral	No bilateral	Ref	-	-
		Bilateral	3.133	22.943	$<10^{-4}$

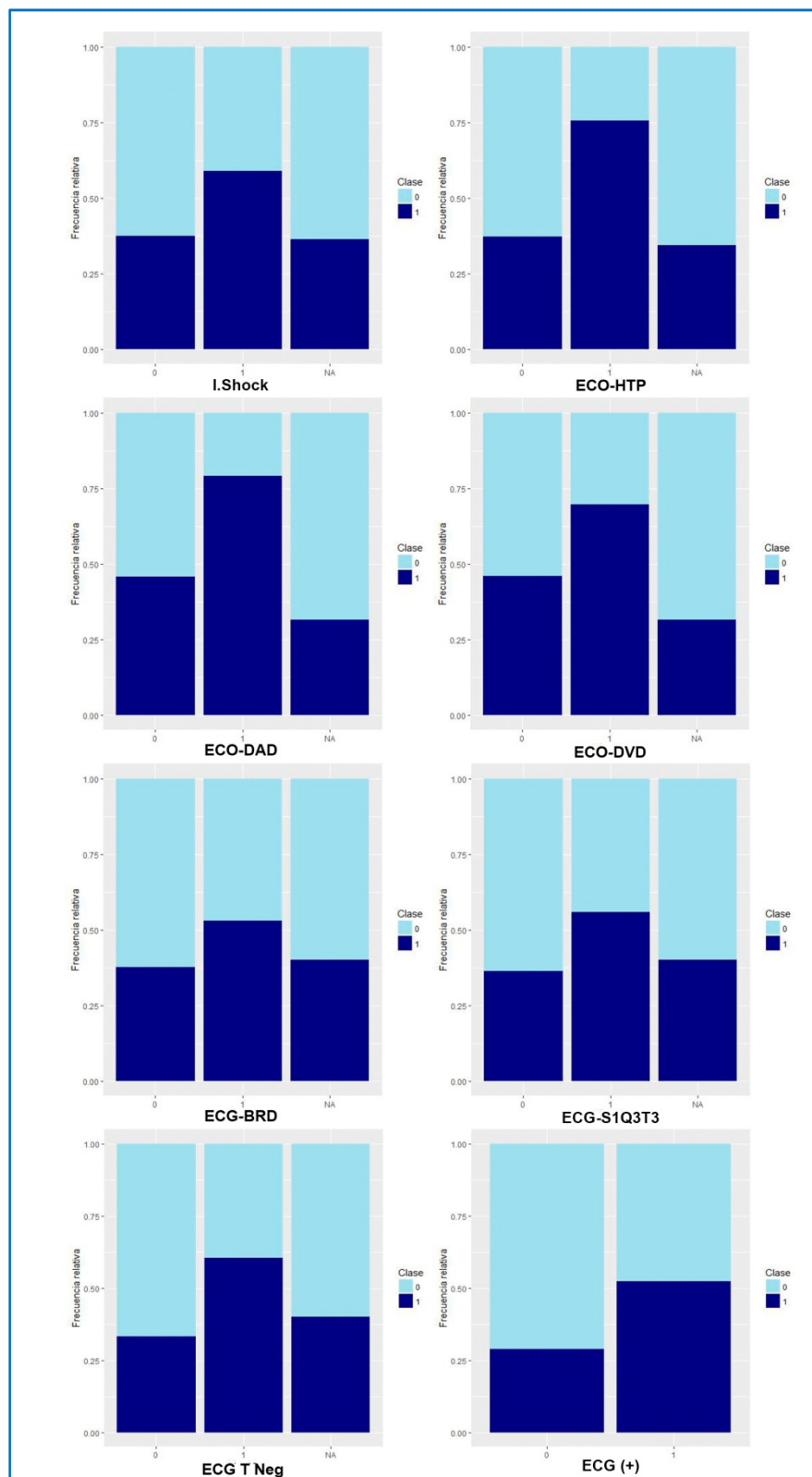


Figura 36. Representación gráfica de los valores de las variables asociadas significativamente con OVTC grave. La escala de azules representa la gravedad de la OVTC (Clase 1=OVTC no grave, Clase 2=OVTC grave). Los valores en el eje de abscisas indican las clases dentro cada factor.

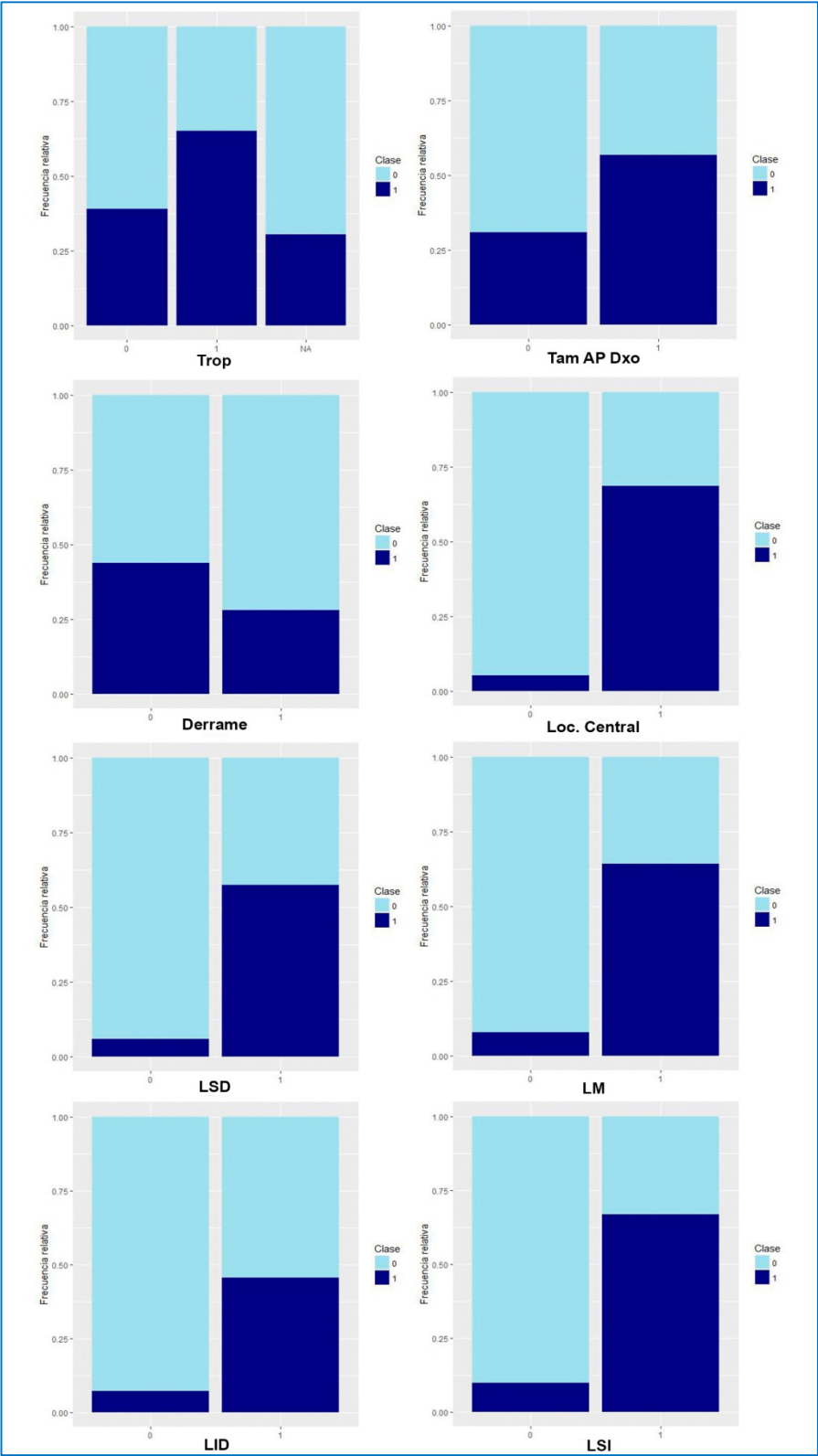


Figura 36. Continuación.

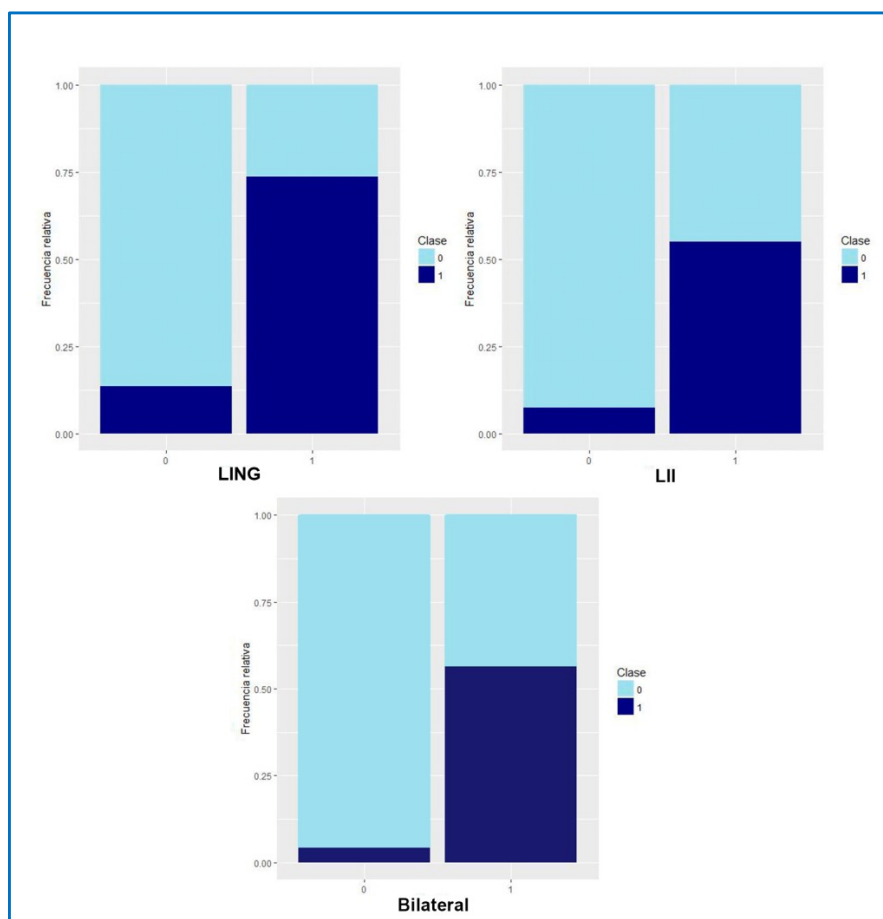


Figura 36. Continuación

Utilizando esta información, se procedió a construir un modelo de predicción de OVTC grave o no. En primer lugar, se realizó un modelo de regresión logística con todos los factores asociados significativamente a la OVTC grave listados en la [Tabla 35](#). Para dicho fin, se construyó un modelo general que contenía todas las variables, y modelos anidados que contenían todas las combinaciones posibles de estas variables. Ninguno de estos modelos tuvo un poder predictivo alto (datos no mostrados). Como esto podría deberse a que las variables utilizadas interfieren entre ellas (principalmente aquellas con menor importancia), lo que reduce el poder predictivo de un modelo que las considera en conjunto, se realizó un análisis de reducción de factores para obtener el mejor modelo predictivo de la gravedad de la OVTC.

Para llevar a cabo la reducción de factores, primero se obtuvo un modelo de predicción a partir de un análisis de tipo *Random Forest*. El modelo *Random Forest* obtenido utilizando todos los factores descritos en el **Apartado 1** de **Resultados** tuvo una precisión en la predicción de la OVTC grave del 87,50 %, $\kappa=0.747$ ($\kappa=1$: concordancia perfecta entre lo esperado y lo observado, $\kappa=-1$: total desacuerdo) y $AUC=0.874$ (AUC informa de la calidad del modelo siendo $AUC=0.5$ un modelo malo, y $AUC=1$ un modelo que predice la OVTC grave perfectamente). El análisis de tipo *Random Forest* también permitió cuantificar la influencia de los factores considerados en la OVTC grave, lo que permitió seleccionar los 10 factores más influyentes. La importancia de los factores se evaluó utilizando el criterio *Means Decrease Gini*, que indica la contribución de cada factor en la calidad del modelo, y por el criterio *Mean decrease accuracy* que indica la contribución de cada factor en la precisión del modelo. Se seleccionaron como factores más importantes los 10 listados entre los más importantes por ambos criterios (**Figura 37**). Los 10 factores más importantes seleccionados mediante este análisis fueron: trombosis localizada en el LSD, la pCO_2 , la trombosis localizada en la llingula, la presencia de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía, la localización central de la trombosis, la trombosis localizada en el LM, la trombosis localizada en el LSI, la disfunción del VD en la ecocardiografía, la concentración de hemoglobina y la elevación de las troponinas (**Figura 37**). Con el fin de comprobar si tras la selección de factores variaba el poder predictivo del modelo, se realizó otro modelo de tipo *Random Forest* pero esta vez solo con los 10 factores seleccionados. El nuevo modelo tuvo una precisión en la predicción de la OVTC grave del 87,91 %, $\kappa=0.555$ y $AUC=0.873$ (**Figura 37**). Por tanto, tras la selección de los factores se obtuvo un modelo más sencillo pero no se perdió calidad dado que el valor de AUC de los dos modelos no fue diferente ($D=-0.012$, $P=0.994$), ni tampoco se

perdió precisión. Por tanto, para el resto de análisis se usaron únicamente estos 10 factores.

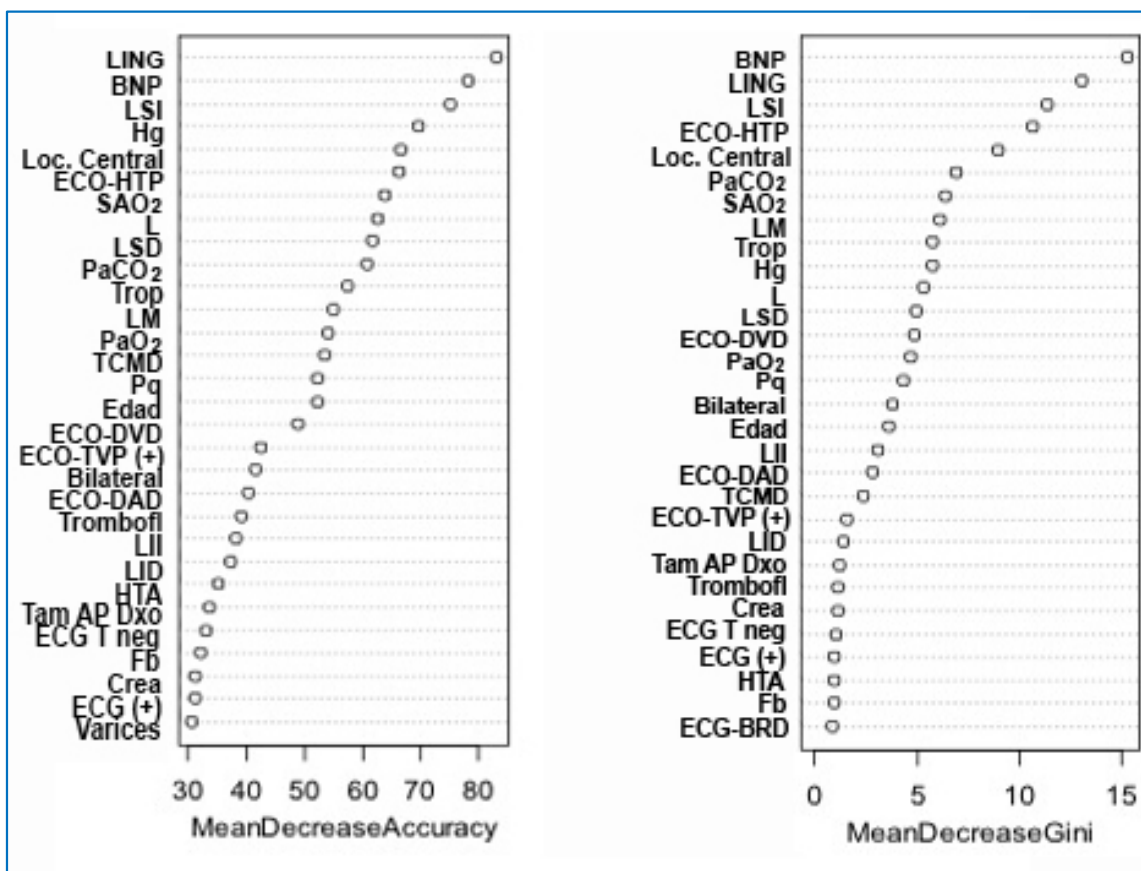


Figura 37. Representación gráfica de los valores de importancia relativa de los factores más relevantes para predecir la OVTC grave según un modelo de tipo *Random Forest*.

A continuación, se realizó un árbol de clasificación (**Figura 38**) el cuál indicó que los factores más relevantes para predecir si la OVTC era grave o no fueron: trombosis localizada en el LM, localización central de la trombosis y trombosis localizada en el LSD. El árbol obtenido tuvo una precisión en la predicción del 88 %, $\kappa=0.754$ y $AUC=0.457$, parámetros que indican que con la reducción de factores se ha obtenido un modelo ligeramente más preciso aunque de peor calidad ($D=-6.513$, $P<10^{-4}$). El árbol de clasificación se muestra en la **Figura 38**.

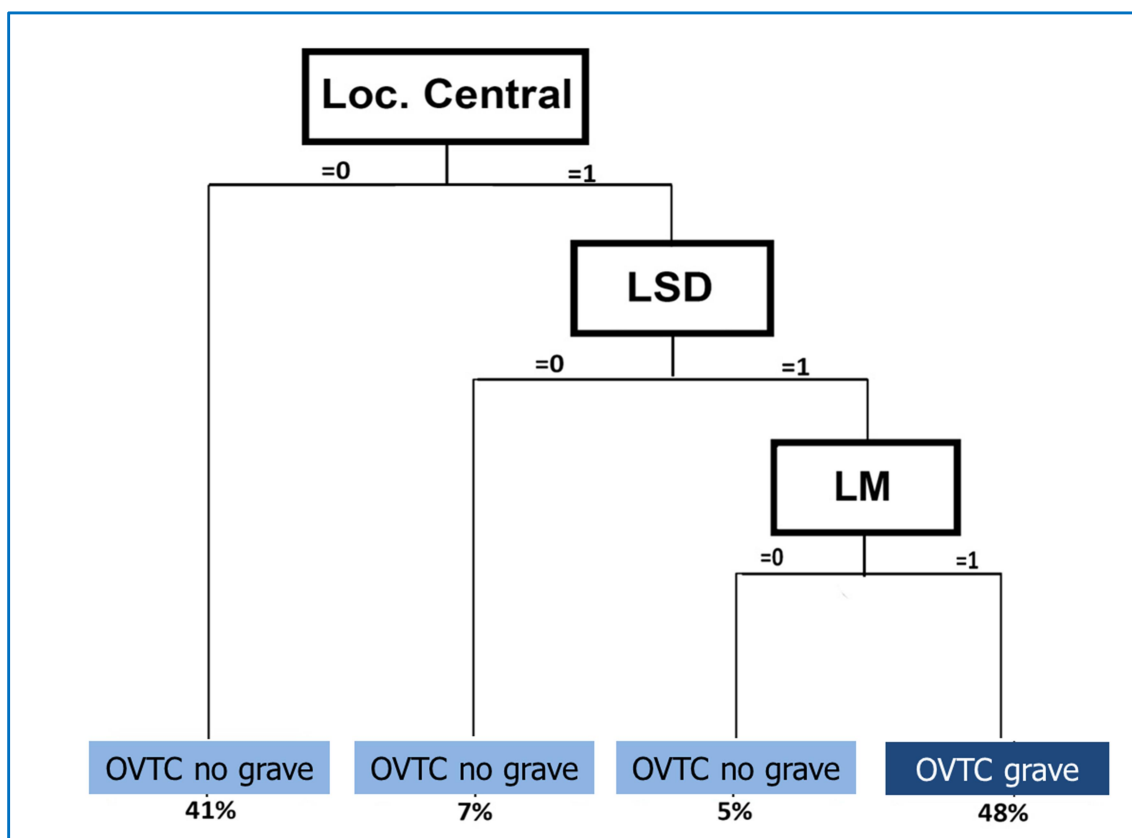


Figura 38. Árbol de decisión de tipo derivado del modelo de clasificación para predecir la OVTC grave (OVTC no grave u OVTC grave).

Los porcentajes indican la probabilidad de pertenecer a cada una de las clases en función de los valores de las variables predictoras

Por último, para validar el resultado del árbol de decisión, se realizó un modelo de regresión logística para predecir la OVTC grave incluyendo únicamente las variables utilizadas por el árbol de decisión. El modelo obtenido mostró diferencias significativas para los factores localización central de la trombosis, trombosis localizada en el LSD y trombosis localizada en el LM ($P < 10^{-4}$). Los parámetros más relevantes del modelo fueron precisión en la predicción del 87,80%, $\kappa = 0,536$ y $AUC = 0,457$ (Tabla 36).

Tabla 36. Parámetros de los modelos de regresión logística para la predicción de la OVTC grave construidos utilizando las variables seleccionadas en los árboles de decisión.

Modelo	Variable	Clase	Coef- β	OR	P
1	Loc. Central	No	-	-	-
		Sí	3.327	29.150	$<10^{-4}$
2	LSD	No	-	-	-
		Sí	1.903	6.893	$<10^{-4}$
3	LM	No	-	-	-
		Sí	2.453	11.628	$<10^{-4}$

Según el modelo obtenido:

1. Los pacientes con trombosis en localización central tuvieron 29 veces más probabilidades de tener una OVTC grave que los que no tenían trombosis en dicha localización (**Tabla 36** y **Figura 39**).
2. Los pacientes con trombosis en el LSD tuvieron siete veces más probabilidades de tener una OVTC grave que los que no tenían trombosis en dicha localización (**Tabla 36** y **Figura 39**).
3. Los pacientes con trombosis en el LM tuvieron doce veces más probabilidades de tener una OVTC grave que los que no tuvieron trombosis en dicha localización (**Tabla 36** y **Figura 39**).

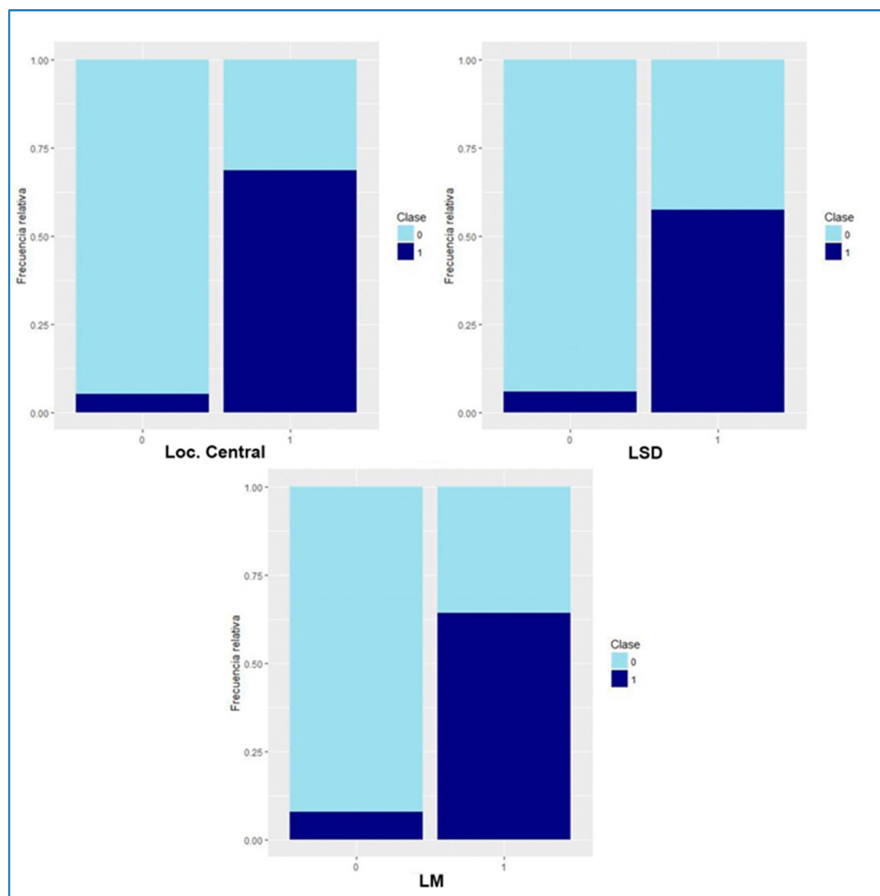


Figura 39. Representación gráfica de los valores de las variables seleccionadas mediante árboles de clasificación y que se asociaron significativamente con una OVTC grave.

La escala de azules representa los niveles de la OVTC (Clase 0= OVTC no grave, Clase 1=OVTC grave). Los valores en el eje de abscisas indican las clases dentro cada factor (0=no, 1=sí).

10. ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA ANGIO-TCMD PARA VALORAR DISFUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

Para valorar la eficacia de la relación VD/VI medida por angio-TCMD para detectar la presencia de disfunción del VD, comparamos los resultados de la angio-TCMD con la ecocardiografía, considerando ésta la prueba de referencia.

Se realizó ecocardiografía a 131 pacientes. En la angio-TCMD, de estos 131 pacientes 74 tenían una relación VD/VI normal y 57 pacientes una relación VD/VI > 1. La relación entre los hallazgos en la angio-TCMD y la ecocardiografía para valorar la disfunción del VD se recoge en la **Tabla 37**.

Tabla 37. Relación angio-TCMD y ecocardiografía para valorar la disfunción del VD.

Ecocardiografía	VD normal	Disfunción de VD	
Angio-TCMD			
Relación VD/VI normal	62	12	74
Relación VD/VI > 1	36	21	57
	98	33	131

Considerando la ecocardiografía la prueba de referencia para el diagnóstico de la disfunción del VD, la relación VD/VI en la angio-TCMD para detectar disfunción del VD tiene una especificidad del 0,64, una sensibilidad de 0,63, un valor predictivo positivo de 0,37, un valor predictivo negativo de 0,84 y una eficacia de 0,63.

11. ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA EN EL DIAGNÓSTICO POR ANGIO-TCMD

Los 100 primeros estudios (50 angio-TCMD del diagnóstico de TEP y 50 de control a los 6 meses) fueron valorados de forma independiente por la doctoranda y una radióloga experta en radiología torácica con más de 15 años de experiencia en la evaluación de angiografías pulmonares con tomografía computarizada.

El diagnóstico estaba basado en un conjunto de parámetros radiológicos obtenidos mediante la valoración de las angio-TCMD incluidos en la **Tabla 38**. Se calculó el valor de concordancia mediante el *Índice kappa* (κ) para cada uno de los parámetros radiológicos evaluados (**Tabla 38** y **Figura 40**). En los 44 parámetros analizados se obtuvieron valores de concordancia superiores a 0.47 (**Tabla 38** y **Figura 40**). De los parámetros analizados, 23 tuvieron un porcentaje de concordancia muy buena ($\kappa=1.00-0.81$), 19 buena ($\kappa=0.80-0.61$) y 2 tuvieron una concordancia moderada ($\kappa=0.60-0.41$) (**Tabla 38** y **Figura 40**). La concordancia global, es decir, considerando el conjunto de todas las evaluaciones, fue muy buena [$(\kappa_{global}= 0.83\pm 0.009$ (C.I. 95%: 0.85-0.81)], y la concordancia media, es decir, la media de los valores *kappa* de cada parámetro evaluado por ambas, también lo fue [$(\kappa_{media}= 0.82\pm 0.02$ (C.I. 95%: 0.86-0.78)]. Por tanto, los elevados valores de concordancia entre ambas indican que los resultados obtenidos por ambas son comparables y darán lugar a las mismas conclusiones.

Tabla 38. Valores del índice *kappa* (κ) para cada parámetro radiológico de los estudios de angio-TCMD.

Parámetro	κ	C.I. (95%)	n	Parámetro	κ	C.I. (95%)	n
PD1	0.88±0.06	(1.00-0.75)	(111/7)	PUL 6M	0.83±0.06	(0.95-0.70)	(108/10)
PI1	0.89±0.06	(1.02-1.06)	(112/6)	VD 6M	0.76±0.06	(0.88-0.64)	(113/5)
LSD1	0.77±0.06	(0.90-0.65)	(105/13)	PD2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
LM1	0.66±0.06	(0.78-0.53)	(98/20)	PI2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
LID1	0.71±0.06	(0.83-0.58)	(101/17)	LSD2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
LSI1	0.71±0.06	(0.83-0.58)	(101/17)	LM2	0.96±0.06	(1.09-0.83)	(116/2)
LIN1	0.64±0.06	(0.77-0.51)	(97/21)	LID2	0.94±0.06	(1.07-0.82)	(115/3)
LII1	0.74±0.06	(0.87-0.61)	(103/15)	LSI2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
SLSD1	0.62±0.06	(0.75-0.49)	(96/22)	LIN2	0.98±0.06	(1.11-0.85)	(117/1)
SLM1	0.67±0.06	(0.80-0.55)	(99/19)	LII2	0.98±0.06	(1.11-0.85)	(117/1)
SLID1	0.59±0.06	(0.73-0.46)	(94/24)	SLSD2	0.98±0.06	(1.11-0.85)	(117/1)
SSLSI1	0.71±0.06	(0.83-0.58)	(101/17)	SLM2	0.96±0.06	(1.09-0.83)	(116/2)
SLIN1	0.66±0.06	(0.78-0.53)	(98/20)	SLID2	0.93±0.06	(1.05-0.80)	(114/4)
SLII1	0.67±0.06	(0.80-0.55)	(99/19)	SSLSI2	0.98±0.06	(1.11-0.85)	(117/1)
SSLSD1	0.66±0.06	(0.78-0.53)	(98/20)	SLIN2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
SSLM1	0.67±0.06	(0.80-0.55)	(99/19)	SLII2	0.98±0.06	(1.11-0.85)	(117/1)
SSLID1	0.47±0.06	(0.60-0.34)	(87/31)	SSLSD2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
SSLSI1	0.71±0.06	(0.83-0.58)	(101/17)	SSLM2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
SSLING1	0.72±0.06	(0.85-0.60)	(102/16)	SSLID2	0.76±0.06	(0.88-0.64)	(113/5)
SSLII1	0.64±0.06	(0.77-0.51)	(97/21)	SSLSI2	0.98±0.06	(1.11-0.85)	(117/1)
PUL DXO	0.76±0.06	(0.89-0.63)	(104/14)	SSLING2	1±0.06	(1.12-0.87)	(118/0)
VD DXO	0.89±0.06	(1.02-0.77)	(112/6)	SSLII2	0.96±0.06	(1.09-0.83)	(116/2)

κ : Índice *kappa* ±error estándar. C.I. Intervalo de confianza al 95 % de κ . n: nº de aciertos / total.

Las abreviaturas se refieren al árbol arterial pulmonar. El sufijo "1" indica el estudio del diagnóstico y el "2" el estudio de control a los seis meses. PD: arteria principal pulmonar derecha; PI: arteria principal pulmonar izquierda; LSD: arteria lobar del LSD; LM: arteria lobar del LM; LID: arteria lobar del LID; LSI: arteria lobar de los segmentos anterior y ápico-posterior del LSI; LING: arterial lobar de la llingula; LII: arteria lobar del LII. Cuando el prefijo de la abreviatura es "S" se refiere al territorio segmentario y "SS" al territorio subsegmentario. PUL: tamaño de la arteria pulmonar; VD: relación VD/VI.

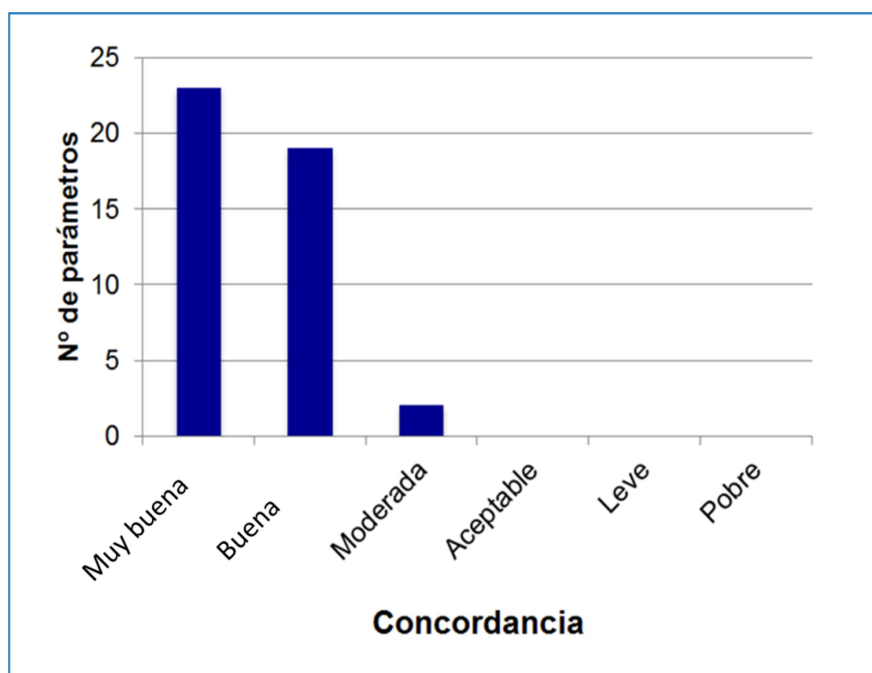


Figura 40. Representación gráfica del número de parámetros radiológicos de los estudios de angio-TCMD según la concordancia, estimada mediante el *Índice kappa*. *Muy buena: $\kappa=1.00-0.81$. Buena: $\kappa=0.80-0.61$. Moderada: $\kappa=0.60-0.41$. Aceptable: $\kappa=0.40-0.21$. Leve: $\kappa=0.20-0.01$. Pobre: $\kappa=0$.*

En la **Tabla 39** se recogen los porcentajes de concordancia para cada uno de los parámetros radiológicos evaluados. En los estudios de angio-TCMD realizados en el diagnóstico la concordancia fue del 94 % en el caso de las arterias principales. En el caso de las arterias lobares, la concordancia se encontró entre el 82,2 % y el 89 %. Cuando se valoró el territorio segmentario, la concordancia se encontró entre el 79,7 % y el 85,6 %. En el caso del territorio subsegmentario la concordancia se encontró entre el 73,7 % y el 86,4 %. En los estudios realizados a los 6 meses del diagnóstico, la concordancia fue del 100 % en las arterias principales y superior al 97,5 % en las arterias lobares, al 96,6 % en las arterias segmentarias y al 95,8 % en las arterias subsegmentarias.

Tabla 39. Valores de concordancia (% de coincidencia) para cada parámetro radiológico de los estudios de angio-TCMD.

Parámetro	Concordancia		Parámetro	Concordancia	
PD1	94.06 %	(111/7)	PUL 6M	91.53 %	(108/10)
PI1	94.92 %	(112/6)	VD 6M	95.76 %	(113/5)
LSD1	88.98 %	(105/13)	PD2	100 %	(118/0)
LM1	83.05 %	(98/20)	PI2	100 %	(118/0)
LID1	85.59 %	(101/17)	LSD2	100 %	(118/0)
LSI1	85.59 %	(101/17)	LM2	98.31 %	(116/2)
LIN1	82.2 %	(97/21)	LID2	97.46 %	(115/3)
LII1	87.29 %	(103/15)	LSI2	100 %	(118/0)
SLSD1	81.36 %	(96/22)	LIN2	99.15 %	(117/1)
SLM1	83.9 %	(99/19)	LII2	99.15 %	(117/1)
SLID1	79.66 %	(94/24)	SLSD2	99.15 %	(117/1)
SLSI1	85.59 %	(101/17)	SLM2	98.31 %	(116/2)
SLIN1	83.05 %	(98/20)	SLID2	96.61 %	(114/4)
SLII1	83.9 %	(99/19)	SLSI2	99.15 %	(117/1)
SSLSD1	83.05 %	(98/20)	SLIN2	100 %	(118/0)
SSLM1	83.9 %	(99/19)	SLII2	99.15 %	(117/1)
SSLID1	73.73 %	(87/31)	SSLSD2	100 %	(118/0)
SSLSI1	85.59 %	(101/17)	SSLM2	100 %	(118/0)
SSLING1	86.44 %	(102/16)	SSLID2	95.76 %	(113/5)
SSLII1	82.2 %	(97/21)	SSLSI2	99.15 %	(117/1)
PUL DXO	88.14 %	(104/14)	SSLING2	100 %	(118/0)
VD DXO	94.92 %	(112/6)	SSLII2	98.31 %	(116/2)

Las abreviaturas se refieren al árbol arterial pulmonar. El sufijo "1" indica el estudio del diagnóstico y el "2" el estudio de control a los seis meses. PD: arteria principal pulmonar derecha; PI: arteria principal pulmonar izquierda; LSD: arteria lobar del LSD; LM: arteria lobar del LM; LID: arteria lobar del LID; LSI: arteria lobar de los segmentos anterior y ápico-posterior del LSI; LING: arterial lobar de la lingula; LII: arteria lobar del LII. Cuando el prefijo de la abreviatura es "S" se refiere al territorio segmentario y "SS" al territorio subsegmentario. PUL: tamaño de la arteria pulmonar; VD: relación VD/VI.

VI. DISCUSIÓN

A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Consideramos que algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico.

1. TC MULTICORTE DE 64 DETECTORES

En nuestro estudio hemos decidido valorar sólo los controles de angio-TCMD realizados en el equipo de 64 detectores para tener una muestra más homogénea. En el **Apartado 8.2** de la **Introducción** hemos revisado las ventajas de los equipos de TC multidetector. Los equipos de 64 detectores, con un espesor de corte de tan sólo 0,5 mm, permiten la adquisición de imágenes con las que se pueden realizar reconstrucciones con la misma resolución en todos los planos del espacio. La adquisición del estudio es más rápida que en los equipos de generaciones previas lo que disminuye los artefactos por movimiento y, a su vez, mejora la calidad de las imágenes y la rentabilidad diagnóstica del estudio. La posibilidad de realizar reconstrucciones MIP permite una mejor valoración de la vascularización pulmonar.

En nuestro trabajo, los estudios de angio-TCMD realizados en el momento del diagnóstico del TEP agudo en el equipo de 64 detectores detectaron un porcentaje de TEP con un IGTC leve mayor respecto a los realizados en los equipos de 2 y 16 detectores. En un meta-análisis que incluyó a 2657 pacientes con TEP⁵² la utilización de la TCMD aumentó la proporción de diagnósticos de TEP subsegmentarios al 9,4 % comparado con un 4,7 % cuando se empleaba una TC de un solo detector, pero sin disminuir el riesgo a los tres meses de ETEV en los pacientes con sospecha de TEP en los que el resultado de la angio-TC era negativo. Los autores especularon que los TEP

subsegmentarios podían ser clínicamente no relevantes. Un estudio multicéntrico más reciente²¹⁷ de 3728 pacientes consecutivos con sospecha clínica de TEP identificó 748 pacientes con TEP, 116 de los cuales tenían un TEP subsegmentario. Entre los pacientes con TEP subsegmentario y aquellos con TEP más proximal, no se observaron diferencias estadísticas en la prevalencia de factores de riesgo de ETEV, en el riesgo de recurrencia de ETEV a los tres meses (3,6 % vs. 2,5 %) o de mortalidad (10,7 % vs. 6,5 %). Además, comparándolos con los pacientes sin TEP, los pacientes con TEP subsegmentario tenían un mayor riesgo de ETEV durante el seguimiento (hazard ratio (HR): 3,8; C.I. 95 % 1,3-11,1). Este estudio indica que los pacientes con TEP subsegmentario sintomático tienen un pronóstico comparable al de los pacientes con TEP segmentarios o más proximales cuando se valora la evolución clínica a corto plazo. Por lo tanto, el TEP subsegmentario es clínicamente relevante.

La definición del TEP subsegmentario no está estandarizada y probablemente no tiene el mismo significado un TEP subsegmentario único que cuando afecta a múltiples territorios⁶.

2. ÍNDICE DE OBSTRUCCIÓN VASCULAR DE QANADLI

En los pacientes con TEP se han propuesto varios sistemas de cuantificación de la obstrucción vascular en la angio-TC para la valoración de la obstrucción y la estratificación del riesgo^{203,218–220}.

En la **Tabla 40** recogemos los sistemas de cuantificación empleados en los estudios que utilizan la TC en el diagnóstico y en el seguimiento del TEP.

Tabla 40. Sistemas de cuantificación de la obstrucción vascular.

Autores	Año	Tecnología TC	Cuantificación obstrucción vascular
Remy-Jardin et al. ¹⁵⁶	1997	Helicoidal	Miller modificado
Van Rossum et al. ¹⁵⁷	1998	Helicoidal	Miller modificado
Kaczynska et al. ²²¹	2008	TCMD 16	No
Stein et al. ²²²	2010	TCMD 10, 16, 40 o 64	No
Cosmi et al. ¹⁶⁰	2011	TCMD 6	No
Korkmaz et al. ²²³	2012	TCMD 16	Índice propio
Golpe et al. ²²⁴	2012	Helicoidal	No
Alonso-Martínez et al. ²²⁵	2012	TCMD 64	Qanadli
Aghayev et al. ²²⁶	2013	TCMD 16 y 64	Qanadli; Mastora; volumen
van Es et al. ¹⁵⁹	2013	TCMD	Wartsky modificado
Pesavento et al. ²²⁷	2014	TCMD 64	Qanadli
den Exter et al. ¹⁹³	2015	TCMD 16, 64 o 320	Qanadli
Choi et al. ²²⁸	2016	TCMD 16 o 64	No
Mirsadraee et al. ²²⁹	2016	TCMD 320	Miller modificado

Las formas de puntuar la presencia de trombosis en las angio-TC varían en complejidad, en un intento de conseguir un procedimiento simple con utilidad pronóstica en el entorno clínico. En el año 2006, Ghaye et al.²³⁰ revisaron los sistemas existentes. Los sistemas más antiguos, como el de Miller, fueron diseñados para su uso con arteriografías pulmonares digitales, pero en ocasiones han sido adaptados para su uso en la TC^{156,231,232}. Asignan puntos a las arterias pulmonares ocluidas y todas reciben la misma ponderación. Dentro de los sistemas de valoración de la obstrucción por TC destaca el índice de obstrucción de Qanadli²⁰³. Este refina la valoración del grado de obstrucción de la luz vascular al contabilizar la oclusión parcial de los vasos sanguíneos: un vaso parcialmente ocluido cuenta la mitad de uno completamente ocluido. El índice de Mastora²¹⁸ es el sistema de puntuación más complejo dado que asigna hasta 5 puntuaciones dependiendo del porcentaje de obstrucción de los vasos, pero no incluye los vasos subsegmentarios. También se han desarrollado cuantificaciones semiautomáticas del volumen del trombo²²⁶.

A pesar de los grados variables de complejidad, los diferentes índices de obstrucción vascular se correlacionan bien y no existen diferencias significativas en su capacidad pronóstica^{220,226}. No obstante, varios estudios han cuestionado la utilidad de estos índices como predictores de mortalidad o de la disfunción del VD^{220,230,233,234}. Esto se debe a que la obstrucción mecánica no es el único factor que influye en la respuesta al TEP. La patología previa del paciente o la presencia de trombos pequeños por debajo de la capacidad de resolución de las técnicas de imagen actuales pueden influir. También se debe considerar que los índices de obstrucción pueden ser demasiado simplistas y no valorar adecuadamente el impacto funcional de la obstrucción. En el año 2014, Clark et al.²³⁴ emplearon una combinación de modelos computacionales (perfusión, ventilación, transferencia de O₂, carga trombótica) y de datos clínicos para determinar la respuesta funcional en el TEP agudo en función de la carga trombótica.

Demostraron que era necesaria una oclusión mayor del 50 % en un vaso para que se produjera un aumento significativo de la presión media en la arteria pulmonar. Esto indicaba que el impacto de la oclusión parcial de los vasos en el índice de Qanadli podía estar sobrestimado. Además, sin tener en cuenta si el vaso ocluido era lobar o segmentario, sólo se producía un aumento significativo de la presión arterial media si el radio efectivo del vaso era menor de 1,5 mm. Los índices que se emplean para valorar la obstrucción vascular pueden no ser efectivos para predecir la morbi-mortalidad asociada al TEP dado que no representan la respuesta no lineal de la presión pulmonar a la obstrucción vascular.

En nuestro estudio hemos utilizado el índice de obstrucción de Qanadli por ser el más extendido en la literatura en la valoración de la obstrucción vascular por TEP por angio-TCMD y ser de fácil aplicación.

3. SIGNOS DE DISFUNCIÓN DEL CORAZÓN DERECHO

Hemos utilizado la relación entre los diámetros del VD y el VI en el plano axial de las imágenes de la angio-TCMD para identificar a los pacientes con disfunción del VD. En la literatura se ha demostrado que la medida del ratio entre los diámetros máximos del VD y el VI puede usarse como un indicador de disfunción del VD y para predecir morbilidad y mortalidad tras un episodio de TEP agudo^{1,102,119,220,235-239}. Los valores de referencia para detectar disfunción del corazón derecho son una relación VD/VI > 1 en el plano axial o > 0,9 en la reconstrucción 4 cámaras^{1,239}. En nuestro trabajo medimos los diámetros en el plano axial porque varios estudios han demostrado que las medidas en el plano axial o en el plano 4 cámaras son equiparables^{237,238,240-242}. La medida en el plano axial durante el análisis de los estudios de angio-TCMD es más rápida porque no hay que realizar reconstrucciones específicas para obtener este plano.

4. TAMAÑO DE LA ARTERIA PULMONAR EN LA ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TCMD

Desde la introducción de la TC helicoidal, se han realizado varios estudios para medir el diámetro de la arteria pulmonar y estos han demostrado que el aumento del diámetro de la arteria pulmonar (DAP) es un indicador fiable de HP²⁴³. El aumento de la presión en la arteria pulmonar conduce a vasodilatación²⁴⁴. Se han propuesto varios umbrales de tamaño y los resultados de estas mediciones se han comparado con una definición cambiante de la HP²⁴⁵. Históricamente, el valor inicial para discriminar la presión arterial pulmonar normal fue de 18 mmHg medida por cateterismo cardiaco derecho. Este valor se elevó posteriormente a 20 mmHg y más recientemente a 25 mmHg¹⁷⁶. Con respecto al DAP, un diámetro mayor a 29 mm es el que se utiliza con más frecuencia para sugerir el diagnóstico de HP, aunque varía entre 27 mm y 33 mm en diferentes estudios^{21,244-246}.

En este trabajo empleamos un límite superior de la normalidad de 29 mm para el diámetro de la arteria pulmonar. Dornia et al.²⁴⁴, con una muestra de 172 pacientes, encontraron que este límite tenía una sensibilidad de 93,9 % y una especificidad de 62,1 % para la detección de HP, considerando normal un valor de presión pulmonar menor de 25 mmHg. En un meta-análisis publicado en el año 2014⁷⁰ el valor de corte de normalidad más empleado para el diámetro de la arteria pulmonar fue de 29 mm en los estudios realizados entre los años 2012 y 2014.

Otra medida empleada en la literatura para detectar la HP en la angio-TC es una relación entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta (rPA) mayor de 1. En los pacientes menores de 50 años, la correlación entre la presión de la arteria pulmonar y la rPA (empleando como corte >1) es claramente superior a la correlación con el DAP. No obstante, en los pacientes mayores de 50 años, el DAP se correlaciona mejor. La

dependencia entre la rPA y la edad probablemente refleje la dilatación gradual de la aorta con la edad²⁴⁴. En nuestra muestra de pacientes la edad media fue de 66,1 años por lo que consideramos más apropiado emplear el DAP para la detección de la HP.

En los pacientes con la aorta dilatada, ya sea por la edad o debido a una valvulopatía aórtica, el diámetro antero-posterior de una vértebra torácica puede servir como patrón interno alternativo utilizando la relación DAP / cuerpo vertebral²⁴⁴.

El meta-análisis de Shen et al.⁷⁰ sugiere que tanto el DAP como la rPA desempeñan un papel en el diagnóstico de la HP, aunque deben usarse en combinación con otras pruebas para la detección de pacientes con HP y no pueden estimar su gravedad. Las mediciones realizadas en los exámenes de angio-TC son reproducibles entre radiólogos.

B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

1. FACTORES ASOCIADOS A LA RESOLUCIÓN DEL TEP AGUDO TRAS SEIS MESES DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO

1. 1. PRESENCIA DE TROMBOEMBOLISMO RESIDUAL EN LA ANGIO-TCMD DE CONTROL.

En este estudio retrospectivo de cohortes, que ha investigado el curso de la resolución de los trombos en los pacientes tratados tras un episodio de TEP agudo, hemos identificado que el TEP se había resuelto en las angio-TCMD de control realizadas a los 6 meses en el 76,8 % de los pacientes. La resolución completa del TEP ocurre, por tanto, en una proporción similar a la descrita en otros estudios que emplean la angio-TC como técnica de imagen de control y es mayor que la que se describe en estudios con gammagrafía de V/P o de perfusión. En la **Tabla 41** se recogen los resultados de resolución en diferentes estudios desde el año 1997.

El primer estudio publicado en el que se utilizó **la TC helicoidal** para valorar la evolución del TEP data de 1997, en él, Remy-Jardin et al.¹⁵⁶ describen una resolución del tromboembolismo en el 48 % de los pacientes a los 11 meses de mediana (1 – 53 meses), pero de los 62 pacientes, 31 recibieron tratamiento fibrinolítico, lo que podría influir directamente en la resolución de los trombos y, por otra parte, implicar que probablemente los TEP menos graves estaban infrarrepresentados en su muestra de pacientes. Un año más tarde, Van Rossum et al.¹⁵⁷, utilizando la misma técnica en un grupo de 19 pacientes, describen un 32 % de resoluciones de trombosis en 6 semanas. La menor proporción se puede explicar porque los controles son mucho más precoces que en el estudio de Remy-Jardin et al.²⁴⁷.

Tabla 41. Resolución del TEP agudo. Revisión de la literatura.

Estudio	Año	Nº	Técnica de seguimiento	Tiempo de seguimiento	Porcentaje de pacientes con TEP resuelto
Remy-Jardin et al. ¹⁵⁶	1997	62	TC helicoidal	8 meses	48 %
Menendez et al. ²⁴⁸	1998	96	Gammagrafía P	6 meses	27,1 %
Van Rossum et al. ¹⁵⁷	1998	19	TC helicoidal	6 semanas	32 %
Wartski et al. ¹⁵⁸	2000	157	Gammagrafía P	3 meses	34 %
Miniati et al. ¹⁹⁷	2006	235	Gammagrafía P	1 año	65,1 %
Kaczynska et al. ²²¹	2008	55	TCMD (16) y gammagrafía P	6 meses	29,1 %
Stein et al. ²²²	2010	69	TCMD (10 a 64)	1 a 290 días	> 28 días: 81 %
Sanchez et al. ²⁰¹	2010	254	Gammagrafía V/P	12 meses	71 %
Begic et al. ²⁴⁹	2011	23	SPECT V/P	6 meses	78,2 %
Cosmi et al. ¹⁶⁰	2011	173	Gammagrafía P (n:93) TCMD (n:80)	9 meses	GP: 71 % TC: 85 %
Golpe et al. ²²⁴	2012	97	TC helicoidal	6 meses	80,2 %
Korkmaz et al. ²²³	2012	159	TCMD (16)	3 meses 6 meses 12 meses	3 meses: 52 % 6 meses: 73 % 12 meses: 82 %
Alonso-Martínez et al. ²²⁵	2012	120	TCMD (64)	4,5 meses	74 %
Aghayev et al. ²²⁶	2013	111	TCMD (16 o 64)	1 – 312 días	77 %
van Es et al. ¹⁵⁹	2013	347	TCMD (n: 264) o gammagrafía V/P (n: 83)	3 semanas	TC 44 % GV/P 31 %
Lami et al. ²⁵⁰	2014	71	Gammagrafía V/P	1 año	75 %
Pesavento et al. ²²⁷	2014	113	TCMD (64)	6 meses	85 %
Meysman et al. ²⁵¹	2015	27	SPECT vs. TC perfusión	6 meses	69 % por SPECT
den Exter et al. ¹⁹³	2015	157	TCMD (16 a 320)	6 meses	84 %
Planquette et al. ²⁰²	2016	310	Gammagrafía V/P	8,7 meses	80 %
Choi et al. ²²⁸	2016	3-7d:66 8-21d:90 22-90d:155	TCMD (16 o 64)	3 a 90 días	3-7 días:24,2 %, 8-21 días:46,7 %, 22-90 días:78,1%

Estudio	Año	Nº	Técnica de seguimiento	Tiempo de seguimiento	Porcentaje de pacientes con TEP resuelto
Mirsadraee et al. ²²⁹	2016	24	TCMD (320)	3 a 6 meses	Angio-TC: 62,5 % TC-perfusión:29%
Meysman et al. ²⁵²	2017	46	SPECT V/P	6 meses	47,8 %
Chopard et al. ²⁵³	2017	241	Gammagrafía V/P	3 meses	71 %

En 2008, Kaczynska et al.²²¹ ya utilizaron **la TCMD** para realizar los controles a los 6 meses de tratamiento. La tasa de resolución objetivada fue del 29,1 %. No obstante, en su trabajo no especifican qué porcentaje de los estudios de control se realizó mediante TCMD y qué porcentaje fue por gammagrafía de perfusión. Su tasa de resolución se aproxima más a las referidas en los controles por gammagrafía de V/P que a los controles por TC. En el año 2010, Stein et al.²²² publicaron un estudio que por sus características metodológicas es difícilmente comparable con el resto. Emplearon TCMD de 10, 16, 40 y 64 detectores. Determinaron la proporción de resolución por segmentos vasculares y no valoraron los vasos subsegmentarios. Además, dentro de los criterios de TEP no resuelto, no incluyeron la presencia de membranas intraluminales o de estenosis vasculares. En el año 2012, Golpe et al.²²⁴ publicaron un porcentaje de resolución del 80,2 % a los 6 meses de tratamiento. Los controles se realizaron con una TC helicoidal. La tasa de resolución es mucho mayor que la referida por Remy-Jardin et al.¹⁵⁶ que utilizó la misma técnica. Probablemente la estandarización en el tratamiento del TEP agudo que se produjo en los 15 años que transcurrieron entre los estudios sea responsable de la diferencia. También, la población estudiada fue diferente: en el estudio de Golpe et al.²²⁴ se incluyeron pacientes hemodinámicamente estables mientras que en el estudio de Remy-Jardin et al.¹⁵⁶ el 50 % de los pacientes había recibido tratamiento fibrinolítico, lo que indicaba que se trataba de TEP hemodinámicamente inestables. En ese mismo año, Korkmaz et al.²²³ y Alonso-Martínez et al.²²⁵ publicaron sus resultados empleando TCMD, con un

porcentaje de resolución similar (73 % y 74 % respectivamente) y cercano al nuestro. En el trabajo de Van Es et al.¹⁵⁹, de 2013, los resultados de resolución son mucho menores, tanto por TCMD como por gammagrafía de V/P, pero los controles se realizaron a las tres semanas del TEP agudo, dentro de un análisis de seguridad de tratamiento anticoagulante. Posteriormente, Pesavento et al.²²⁷ (2014) y den Exter et al.¹⁹³ (2015), utilizando diferentes tecnologías de TCMD (de 16 a 320 detectores) hallaron unos porcentajes de resolución cercanos al 85 % a los 6 meses de tratamiento.

En 2016, en el trabajo de Choi et al.²²⁸, con controles realizados a un máximo de 90 días, la tasa de resolución ya fue del 78,1 %. Esto pone de manifiesto que probablemente, la mayor parte de resolución de los trombos se produce durante los tres primeros meses de tratamiento. El estudio de Mirsadraee et al.²²⁹, también en 2016, presenta resultados de resolución entre 3 y 6 meses tras el episodio de TEP agudo en una muestra de 24 pacientes, realizando una técnica de perfusión pulmonar con una TC de 320 detectores. Esta técnica permite obtener mapas paramétricos de perfusión del parénquima pulmonar y, a la vez, una angio-TCMD convencional. En los mapas de perfusión únicamente se observó una perfusión normal en 7 pacientes (29 %) mientras que en 15 pacientes las angio-TCMD mostraron resolución del TEP (62,5 %). Postulan que esta diferencia tan importante se puede deber a que las imágenes de perfusión permiten obtener información de la microvasculatura pulmonar y del aporte vascular a través del sistema de arterias bronquiales. Posiblemente, los trombos distales en las arterias subsegmentarias se encuentren más allá de la capacidad de resolución de las angio-TCMD (0,5 mm) pero la obstrucción de estas pequeñas arterias si pueda provocar defectos de perfusión que únicamente se manifiesten en los mapas de perfusión. No obstante, el escaso número de pacientes de este estudio (n=24) impide extrapolar los resultados de esta técnica de reciente desarrollo.

Del análisis de estos estudios se deduce que aquellos en los que los controles se habían realizado mediante angio-TC como mínimo a los 6 meses del TEP agudo, las proporciones de pacientes con TEP resuelto varían entre 73 % y 85 %^{160,193,223–225,227}, una frecuencia similar a la de nuestro estudio.

En los estudios en los que los controles del TEP agudo se realizaron por **gammagrafía**, los porcentajes de resolución son menores del 40 % en aquellos trabajos previos al año 2000^{158,248} para alcanzar porcentajes similares a los de los estudios por angio-TC en fechas más recientes^{160,201,202,250,253}. No obstante, la resolución completa se observa con más frecuencia con la angio-TCMD en comparaciones directas^{159,160}. En los estudios en los que se emplea la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT por sus siglas en inglés: Single Photon Emission Computed Tomography) de V/P como técnica de imagen de control los resultados también son similares, mostrando unos porcentajes de resolución que oscilan entre el 69 y el 78,2 %^{249,251}. No obstante un estudio reciente mediante esta técnica²⁵² presenta un porcentaje de resolución de sólo el 47,8 %.

La **heterogeneidad de los resultados** expuestos en la **Tabla 41** también se puede explicar por diferentes factores. En primer lugar, las **diferentes técnicas de imagen** empleadas para efectuar los controles (gammagrafía de V/P o sólo de perfusión, TC helicoidales o multidetector desde 4 a 320 detectores). La angio-TCMD permite la visualización directa del trombo en la vascularización pulmonar por lo que identifica inequívocamente la presencia de un trombo residual. Por el contrario, la gammagrafía proporciona una indicación indirecta de la presencia de trombos derivada de la presencia de defectos de perfusión. Los defectos de perfusión pequeños detectados en la gammagrafía no reflejan siempre la presencia de trombo residual porque su causa puede ser la existencia de patología pulmonar previa^{81,160,254}. También existe una gran variabilidad interobservador en la interpretación de la presencia de

trombosis residuales en las gammagrafías de perfusión²⁵⁵. Además, los defectos de perfusión residual pueden persistir incluso después de la resolución completa de los émbolos.

En un análisis de seguridad de tratamiento anticoagulante, en los controles realizados a las 3 semanas del TEP agudo, la tasa de resolución de los trombos era mayor en los pacientes valorados por angio-TCMD (44 %) respecto a los valorados por gammagrafía de perfusión (31 %) ^{159,223,228}. Los estudios que sólo emplean la gammagrafía de perfusión podrían sobrestimar la presencia de trombosis residual¹⁵⁸ respecto a los que emplean gammagrafía de ventilación/perfusión²⁰¹.

El segundo factor que influye en la variabilidad de los resultados de los diferentes estudios recogidos es el **tiempo en el que se realiza el estudio de control** para valorar el TEP. En la **Tabla 41** se recogen los tiempos de seguimiento tras el episodio agudo de TEP que varían entre 1 día y 12 meses en el caso de los estudios por angio-TC y entre 3 semanas y 12 meses en los estudios por gammagrafía. Este tiempo influye decisivamente en la proporción de estudios resueltos dado que la proporción de pacientes que presenta resolución completa del TEP aumenta con el tiempo que transcurre entre el episodio agudo y el estudio de control²²². Varios autores coinciden en que la mayor parte del proceso de resolución de los trombos se produce durante los primeros meses (3- 6 meses tras el TEP agudo)¹⁵⁶ e incluso defienden la presencia de una meseta en el porcentaje de trombos resueltos a partir de los 6 meses²²⁵. En el trabajo de Korkmaz et al.²²³ se muestra que el porcentaje de TEP resueltos continúa aumentando a partir de los 6 meses (de 72,6 % a los 6 meses a 81,8 % a los 12 meses). En nuestro estudio no se encontró una relación significativa entre el tiempo y el porcentaje de resolución del TEP. En los estudios realizados a los 5 meses, el porcentaje de resolución fue del 80,5 % y descendió al 73,8 % en los controles realizados a los 6 meses. Posteriormente fue aumentando al 76,5 % a los 7 meses y al

88,9% a los 8 meses. La evolución a partir del 6º mes es la esperable por la revisión de la literatura y por los trabajos previos desarrollados en este hospital. En la tesis doctoral de la Dra. Torres²⁵⁶ y la tesis doctoral de la Dra. Fernández Capitán²⁵⁷, del año 2004, se realizó el seguimiento de pacientes con TEP mediante TC helicoidal. A los 6 meses, el TEP se había resuelto en el 75% de los pacientes. Al año, se realizó un nuevo control por TC a los pacientes con TEP no resuelto a los 6 meses y de estos, el TEP se había resuelto en el 65%.

1. 2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESOLUCIÓN DEL TEP

En nuestro estudio hemos encontrado una asociación significativa de la resolución del TEP con la existencia de varices en los miembros inferiores, el grado de obstrucción vascular en la angio-TC del diagnóstico y la localización de la trombosis en el LSD y en el LM.

1. 2. 1. PRESENCIA DE VARICES

El porcentaje de pacientes con TEP no resuelto y varices en las extremidades inferiores (46,5 %) fue significativamente superior al de pacientes con TEP resuelto y varices (29,4 %) ($P < 10^{-2}$). En el trabajo de Yang et al.²⁵⁸ la presencia de varices en los miembros inferiores se asoció con un aumento del riesgo de HPTEC (HR 4,3; C.I. 95% 1,2-15,4]. En este estudio se realizaron ecocardiografías de control para la detección de HPTEC pero no se realizó ninguna prueba de imagen para valorar la presencia de trombosis residual en la circulación pulmonar tras el TEP agudo, por lo que no podemos comparar nuestros resultados. Se ha postulado que los pacientes con varices

en las venas de las extremidades inferiores tienen TVP asintomáticas y, sin tratamiento, estos trombos pueden embolizar a la circulación pulmonar y producir TEP asintomáticos de repetición que finalmente lleven al desarrollo de HPTEC. Este extremo no se confirma en el estudio de Yang et al.²⁵⁸. Tampoco nuestros hallazgos confirman esta teoría. En las ecografías Doppler del SVP de los pacientes que tenían varices en las extremidades inferiores, se diagnosticaron trombosis en el 66,1 %, mientras que en los pacientes sin varices, el porcentaje de trombosis en las ecografías Doppler fue del 61,0 %. Esta diferencia no fue significativa. Además, en los estudios de control de nuestros pacientes no identificamos la presencia de trombos localizados en territorios vasculares que no estuvieran afectados en las angio-TCMD del diagnóstico ni la obstrucción vascular fue mayor en los estudios de control que en los del diagnóstico, hallazgo este que pudiera apoyar la presencia de TEP de repetición asintomáticos.

1. 2. 2 OBSTRUCCIÓN VASCULAR

La obstrucción vascular mediante TC fue grave en el 52 % de los pacientes con TEP no resuelto frente al 67, 6 % de los pacientes con TEP resuelto. Estos hallazgos confirman la influencia del grado de obstrucción vascular en el momento del diagnóstico sobre la resolución de la trombosis. Nuestros resultados son concordantes con los referidos por la literatura.

Remy-Jardin et al.¹⁵⁶ observaron una media de obstrucción vascular por TC helicoidal (método de Miller modificado para TC) del 72,5 % en los pacientes con TEP resuelto frente a una media del 85,6 % en los pacientes con TEP no resuelto. Van Rossum et al.¹⁵⁷, que también realizaron el estudio de diagnóstico y seguimiento mediante TC helicoidal y valoraron la obstrucción mediante el método de Miller modificado para TC, encontraron que la media de la obstrucción vascular en el

diagnóstico era del 8,7 % en los pacientes con TEP resuelto frente al 36,5 % en los pacientes con TEP no resuelto. En dos estudios en los que los controles se realizaron por angio-TCMD de 64 detectores y la valoración de la obstrucción vascular se calculó mediante el método de Qanadli también se encontró esta influencia. Alonso-Martínez et al.²²⁵, en el año 2012, encontraron que una mayor carga trombótica en el diagnóstico era un factor de riesgo para la no resolución del TEP (27 % en TEP resuelto vs. 50 % en TEP no resuelto). En el estudio de Pesavento et al.²²⁷, del año 2014, la trombosis residual fue más probable en pacientes con obstrucción grave de las arterias pulmonares (índice de obstrucción 50 en pacientes con trombo residual vs. 31,4 en pacientes sin obstrucción residual). En el trabajo de Stein et al.²²², los trombos de mayor tamaño y localización central también se asociaron con un menor grado de resolución del TEP.

Los estudios en los que el seguimiento se ha realizado mediante gammagrafía de V/P también refieren que los pacientes con una carga embólica grave en la presentación inicial son más propensos a tener defectos de perfusión residual en el seguimiento. Sanchez et al.²⁰¹ encontraron que un nivel mayor de obstrucción vascular pulmonar inicial era un factor de riesgo independiente para defectos persistentes de perfusión. En la revisión sistemática realizada por Nijkeuter et al.¹⁵⁵ en 2006, los pacientes con un índice de obstrucción vascular menos grave en el diagnóstico del TEP agudo tenían más probabilidades de tener un TEP resuelto en el control. En este estudio se analizaron dos referencias con controles realizados por gammagrafía (de V/P²⁵⁴ y sólo de perfusión¹⁵⁸) y dos por angio-TC helicoidal^{156,157}. En una publicación reciente en la que el control se realizó por gammagrafía de V/P, Chopard et al.²⁵³ también hallaron que un mayor defecto de perfusión en el diagnóstico era un predictor independiente de la existencia de obstrucción residual en el control realizado a los tres meses.

1. 2. 3. LOCALIZACIÓN DE LOS TROMBOS

La localización de los trombos en el momento del diagnóstico en el LM o el LID se asoció significativamente con la falta de resolución del TEP. La relación entre la localización de la trombosis en diferentes lóbulos y la resolución del TEP no se ha descrito en la literatura. Fisiológicamente, podríamos esperar que el porcentaje de resolución del TEP fuera similar en los lóbulos pulmonares de forma simétrica. Debido a la gravedad, la relación ventilación/perfusión en los campos medios del pulmón es generalmente cercana a 1, los lóbulos superiores tienen una relación V/P mayor y los lóbulos inferiores menor²³⁴. Pero esta teoría gravitacional no explicaría las diferencias de resolución entre los lóbulos superiores o entre el lóbulo medio y la língula.

En nuestro estudio, la localización de los trombos en los vasos centrales o sólo en los periféricos no tuvo influencia sobre la resolución de los trombos. De los pacientes con localización central de la trombosis, el TEP se había resuelto en el 75,1 % mientras que en aquellos que sólo tenían afectación periférica (arterias segmentarias y subsegmentarias), el TEP se había resuelto en el 78,8 %. El porcentaje de pacientes con TEP persistente fue del 6,6 % en los dos grupos. Choi et al.²²⁸, en un estudio publicado en 2016, encontraron en un análisis multivariante que sólo la afectación de los vasos pulmonares de mayor calibre (arterias principales o lobares) era un predictor individual de la presencia de trombosis residual. Por el contrario, Stein et al.²²², en el año 2010, llegaron a la conclusión de que el TEP se resolvía más rápidamente en los vasos centrales que en los periféricos. La conclusión parece fisiológica y razonable porque la sangre pulmonar (y el efecto trombolítico de los anticoagulantes que circulan en la sangre) va de los vasos principales a los periféricos. No obstante, en el trabajo posterior de Aghayev et al.²²⁶, de 2013, los trombos se resolvieron más rápidamente en las arterias periféricas que en las arterias pulmonares centrales. Además de las diferencias en la forma de analizar la trombosis, este grupo considera que una

explicación para esta diferencia puede ser que su población tenía una mayor proporción de trombos aislados segmentarios y subsegmentarios que la población de Stein et al.²²². Los trombos periféricos aislados sin trombos centrales se resolverían más rápidamente debido a que su resolución no se ve afectada por la obstrucción central al flujo de sangre con tratamiento anticoagulante o factores fibrinolíticos.

En el trabajo de Jain et al.²⁵⁹, de 2017, se relaciona la localización de la trombosis en la circulación central (sólo afecta a arterias principales) o periférica (arterias lobares, segmentarias o subsegmentarias) con la mortalidad y con la disfunción del VD a 90 días tras el episodio de TEP agudo. La localización de la trombosis no está asociada con el resultado de disfunción del VD o de mortalidad a 90 días por todas las causas. Los pacientes con trombosis periférica tuvieron una mortalidad por todas las causas mayor pero la localización no se asoció con la mortalidad por TEP a 90 días. Los pacientes con trombosis de localización central tuvieron mayor probabilidad de disfunción del VD.

1.2.4 RELACIÓN VD/VI

En nuestro estudio, el 39,4 % de los pacientes con TEP no resuelto presentaron un aumento de la relación VD/VI en el momento del diagnóstico y el 22,5 % en el estudio realizado a los 6 meses. En el caso de los pacientes con TEP resuelto, el 31,5 % tenían la ratio VD/VI aumentada en el diagnóstico y el 14,5 % a los 6 meses de tratamiento. Aunque la proporción de pacientes con aumento de la ratio VD/VI era mayor en los pacientes con TEP no resuelto, este resultado no fue estadísticamente significativo y la relación VD/VI no fue un factor asociado con la resolución del trombo.

En los trabajos de la literatura la ratio VD/VI sí ha sido un factor pronóstico para la persistencia de trombosis en las angio-TCMD de control. Sanchez et al.²⁰¹ analizaron en

su trabajo a 234 pacientes y encontraron que los signos de fallo del corazón derecho fueron factores de riesgo para la existencia de defectos de perfusión en la gammagrafía de V/P realizada a los 12 meses del TEP agudo. En su estudio se observaron signos de disfunción del corazón derecho en el 21,9 % de los pacientes que presentaban defectos de perfusión y en el 11,1 % de los pacientes con TEP resuelto. La menor incidencia de disfunción del corazón derecho en sus pacientes respecto a los de nuestra muestra se podría explicar porque su población de estudio presentaba patología pulmonar crónica en el 3,2 % y una edad media de 61 años mientras que en nuestra población la incidencia de patología pulmonar crónica era del 17,7 % y la edad media de 66 años. La incidencia de IC era similar en los dos estudios.

En el estudio de den Exter et al.¹⁹³, valoraron la relación VD/VI en el plano axial y no encontraron diferencias significativas entre los grupos con trombosis residual y sin ella. La ratio VD/VI fue mayor de 1 en el 56,0 % de los pacientes con TEP no resuelto frente al 37,9 % de los pacientes con TEP resuelto. En el estudio de Choi et al.²²⁸, aunque se encontró que la relación VD/VI en el plano axial era un predictor independiente de trombosis residual en los estudios realizados dentro de la primera semana del diagnóstico, esta significación no se mantuvo después de 1-3 semanas o de 3 semanas a 3 meses.

Los resultados de nuestro estudio demuestran que los pacientes con dilatación del corazón derecho ($VD/VI > 1$) tendieron a tener un índice de Qanadli mayor que aquellos sin dilatación del corazón derecho (47,33 % vs. 28,62 %), como también se encontró en el estudio de Furlan et al.²¹⁹ en el que se estudiaron los signos de disfunción del VD correlacionados con el pronóstico del TEP agudo y con el grado de obstrucción vascular valorado por los métodos de Qanadli, Mastora y volumétrico. En este estudio el volumen de trombo en los pacientes con una ratio $VD/VI \geq 1$ fue significativamente mayor que en los pacientes con $VD/VI < 1$.

Aunque no hemos valorado esta relación, en un meta-análisis del año 2015²³⁹ en el que se estudió el valor predictivo de la angio-TC en el TEP agudo dentro de la evolución clínica a corto plazo (≤ 6 meses), considerando la mortalidad por todas las causas y la específica por TEP, el índice VD/VI fue un predictor fuerte de mortalidad por TEP con una OR de 5,0 (C.I. 95%, 2,7-9,2). La relación VD/VD (23 estudios, 5825 pacientes) estaba aumentada en el momento del diagnóstico en el 47,9%.

1.2.5. OTROS FACTORES

Otros factores que se han asociado en la literatura con la presencia de trombosis residual son la edad avanzada^{160,201,202,253}, el sexo masculino²²⁷, la presencia de patología pulmonar previa¹⁶⁰, factores de riesgo de TEP como una historia de ETEV previa^{201,223,225} o la inmovilización del paciente y los niveles elevados de troponinas y de NT-proBNP^{225,253}. En nuestro estudio no encontramos asociación significativa con ninguno de estos factores. También se han descrito otras posibles asociaciones con otras variables como una mayor duración de los síntomas antes de que se diagnostique el TEP agudo^{201,222}, el aumento de la TA sistólica²⁵³ o un mayor gradiente alveolo-arterial de O_2 ²²⁵ en el diagnóstico y una alteración en la capacidad fibrinolítica²⁵⁰ o una concentración elevada de dímero-D en el seguimiento^{228,260}. No estudiamos estas posibles relaciones en nuestra población.

1.2.6. DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO PARA LA RESOLUCIÓN DEL TEP

No se ha podido desarrollar un modelo predictivo para la resolución del TEP. A pesar de que la presencia de varices en las extremidades inferiores, la OVTC, el índice de Qanadli y la localización de la trombosis en el LM y el LSD se han asociado con la

resolución del TEP, considerar conjuntamente varias de estas variables que se asociaban con la resolución del TEP no permitió una mejor predicción que valorándolas por separado. El mejor modelo incluía las variables: presencia de varices en las extremidades inferiores y localización de la trombosis en el LM. A pesar de ser el mejor modelo, su poder de predicción fue pequeño.

1.3. IMPLICACIÓN CLÍNICA DE LA PRESENCIA DE TROMBOSIS RESIDUAL

Los mecanismos fisiopatológicos que impiden la completa resolución de los trombos tras un TEP agudo no están completamente aclarados pero implican, entre otros, la inflamación, alteraciones en la angiogénesis y variantes anormales del fibrinógeno^{12,261,262}. La implicación clínica de la presencia de trombosis residual en los estudios de control se desconoce. En el estudio de Sanchez et al.²⁰¹ los pacientes con defectos de la perfusión en la gammagrafía de control refirieron disnea con mayor probabilidad y recorrieron distancias significativamente más cortas durante el test de la marcha de los 6 minutos. Los defectos persistentes se asociaron a un aumento de la presión arterial pulmonar sistólica en el cateterismo cardiaco. En el estudio de Chopard et al.²⁵³, en el que se siguió durante 5 años a 241 pacientes a los que se había realizado una gammagrafía de V/P a los tres meses del diagnóstico, la presencia a los tres meses de un defecto de perfusión mayor del 15 % se relacionó con la aparición de eventos adversos. Esta relación no se encontró para los defectos de perfusión en el estudio del diagnóstico y fue independiente de la duración de la anticoagulación. En nuestro estudio no hemos analizado la evolución clínica de los pacientes recogida en las visitas de seguimiento que realizan en la Consulta de ETEV.

Se ha descrito un subgrupo de pacientes que tras un episodio de TEP agudo puede presentar una enfermedad sintomática crónica que ,en los estudios de imagen, es morfológicamente indistinguible de la HPTEC pero que está asociada con una hemodinámica pulmonar normal en reposo (en ecocardiografía y cateterismo cardíaco derecho)^{263,264}. El pronóstico de estos pacientes es favorable sin tratamiento²⁶⁵ aunque, debido a la presencia de obstrucción vascular residual, se tratan en consecuencia y se ha sugerido que la endarterectomía pulmonar provoca una mejora significativa de los síntomas y de la calidad de vida de estos pacientes²⁶⁶. La fisiopatología de esta "enfermedad vascular pulmonar tromboembólica crónica" no está aclarada y aún falta una definición exacta y una terminología apropiada.

El riesgo de recurrencia de ETEV o de desarrollo de HPTEC en los pacientes con obstrucción residual se ha investigado en la literatura con resultados dispares. La resolución incompleta de los trombos parece necesaria para el desarrollo de la HPTEC aunque existen otros factores implicados^{168,201,267}. Varios trabajos, con los estudios de control realizados mediante gammagrafía de perfusión²⁶⁸ o angio-TCMD^{193,224,269}, no encontraron ninguna relación entre el índice de obstrucción vascular tras finalizar el tratamiento anticoagulante y el desarrollo de complicaciones tardías (recurrencia, HPTEC o muerte). Otros, realizados mediante gammagrafía de V/P²⁰² o SPECT encontraron que la obstrucción vascular residual si era factor de riesgo para recurrencia de ETEV²⁷⁰. Diferencias en el diseño de estos estudios pueden explicar las diferentes conclusiones. En este trabajo de tesis doctoral no hemos estudiado el riesgo de ETEV recurrente ni de desarrollo de HPTEC en los pacientes con diagnóstico de TEP agudo. Tenemos en fase de realización otro estudio, cuya recogida de datos terminará en junio de 2018, para estudiar estas asociaciones.

2. CARACTERÍSTICAS DEL TROMBOEMBOLISMO RESIDUAL EN LA ANGIO-TCMD DE CONTROL

En los pacientes que presentaban obstrucción vascular residual en la evolución hemos valorado las características radiológicas de ésta. Hemos diferenciado entre los pacientes en los que los trombos continuaban presentando características de trombo agudo, los pacientes con **TEP persistente**, y aquellos en los que el trombo mostraba los hallazgos descritos en la literatura como **TEP crónico**⁶⁸. De los 71 pacientes que presentaban obstrucción vascular residual en la angio-TCMD realizada a los 6 meses, 20 presentaban TEP persistente (28,2 %) y 70 tenían signos de TEP crónico (71,8 %).

En la **Tabla 42** se recogen los estudios de la literatura que emplean la angio-TC tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes con TEP agudo.

Tabla 42. Descripción de la trombosis residual. Revisión de la literatura.

Autores	Año	Tecnología TC	Descripción trombosis residual
Remy-Jardin et al. ¹⁵⁶	1997	Helicoidal	Si
Van Rossum et al. ¹⁵⁷	1998	Helicoidal	Si
Kaczynska et al. ²²¹	2008	TCMD 16	No
Stein et al. ²²²	2010	TCMD 10, 16, 40 o 64	No
Cosmi et al. ¹⁶⁰	2011	TCMD 6	Si
Korkmaz et al. ²²³	2012	TCMD 16	No
Golpe et al. ²²⁴	2012	Helicoidal	No
Alonso-Martínez et al. ²²⁵	2012	TCMD 64	No
Aghayev et al. ²²⁶	2013	TCMD 16 y 64	
van Es et al. ¹⁵⁹	2013	TCMD	No
Pesavento et al. ²²⁷	2014	TCMD 64	Si
den Exter et al. ¹⁹³	2015	TCMD 16, 64 o 320	No
Choi et al. ²²⁸	2016	TCMD 16 o 64	No
Mirsadraee et al. ²²⁹	2016	TCMD 320	No

La mayor parte de los trabajos publicados que valoran la presencia de trombosis residual en los estudios de control por angio-TC, describe las características radiológicas de los trombos en el momento del diagnóstico del TEP agudo pero no en los estudio de seguimiento. Sólo 4 trabajos de los 14 encontrados en la literatura diferencian entre TEP persistente y TEP crónico en los estudios de control.

Remy et al.¹⁵⁶ dividieron a los pacientes que tenían trombosis residual entre los que presentaban una “resolución parcial del trombo endoluminal diagnosticado en el estudio inicial”, que equivaldría a nuestra clasificación de TEP persistente, y aquellos que presentaban “características de TEP crónico” que incluían émbolos excéntricos, recanalización, estenosis o membranas y afilamiento de los vasos. En el estudio de Van Rossum et al.¹⁵⁷, con un seguimiento limitado a 6 semanas, se describe la evolución por el número de trombos y se clasifican en “defectos de repleción centrales”, “defectos de repleción excéntricos adheridos a la pared” y “defectos de repleción con contraste central que representan recanalización”. Estos dos últimos grupos se corresponderían con nuestra definición de TEP crónico. Cosmi et al.¹⁶⁰ dividieron los hallazgos en las angio-TCMD de seguimiento en 4 categorías, la primera, “defectos de repleción centrales u oclusión completa”, correspondería a nuestra valoración del TEP persistente mientras que las tres restantes corresponden a las características del TEP crónico (defectos de repleción excéntricos continuos con la pared del vaso, recanalización y estenosis arterial grave u oclusión de un vaso disminuido de calibre). En el caso de Pesavento et al.²²⁷ diferencian entre defectos de repleción intraluminales y los hallazgos de TEP crónico como defectos excéntricos, afilamiento y oclusión de los vasos, irregularidades de la pared del vaso, membranas y dilataciones post -estenóticas. Las frecuencias de TEP persistente y TEP crónico en estos trabajos se recogen en la **Tabla 43**.

Tabla 43. Descripción de las características de la trombosis residual en la angio-TC. Revisión de la literatura.

Autores	TEP PERSISTENTE	TEP CRÓNICO
Remy-Jardin et al. ¹⁵⁶	25 %	75 %
Van Rossum et al. ¹⁵⁷	9,5 %	90,5 %
Cosmi et al. ¹⁶⁰	50 %	50 %
Pesavento et al. ²²⁷	5,9 %	94,1 %

Los resultados de frecuencias son dispares, aunque en todos estos trabajos, como en el nuestro, los hallazgos de TEP crónico en las angio-TC de control son más frecuentes que los de TEP persistente. Las diferencias se podrían explicar porque la técnica empleada para la realización de los estudios es diferente. En el caso de Remy-Jardin et al.¹⁵⁶ y Van Rossum et al.¹⁵⁷ se emplearon TC helicoidales, con un espesor de corte de 3 - 5 mm y de 4 mm, respectivamente. Con este tipo de estudios no se pueden hacer reconstrucciones multiplanares ni MIP lo que dificulta la valoración de las características de los trombos residuales. La cobertura en el eje longitudinal fue de 10 cm en el primer caso y de 16 cm en el segundo, lo que deja fuera del estudio los segmentos superiores y las bases de los pulmones. Cosmi et al.¹⁶⁰ emplearon una TCMD de 6 detectores, con un espesor de corte de 2,5 mm y una cobertura desde el cayado aórtico hasta el diafragma más inferior. Pesavento et al.²²⁷ no describen la técnica de la angio-TCMD pero utilizaron un equipo de 64 detectores, por lo que el espesor de corte debió de ser menor que en los otros tres trabajos.

Llama la atención que Van Rossum et al.¹⁵⁷ encontraron una frecuencia de TEP crónico del 90,5 % en los controles realizados a las 6 semanas del diagnóstico, lo que pone de relevancia que la evolución del trombo hacia características de TEP crónico es muy precoz tras el episodio de TEP agudo.

3. FACTORES ASOCIADOS CON LA EVOLUCIÓN A TEP PERSISTENTE O TEP CRÓNICO Y DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO

3. 1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN A TEP PERSISTENTE O TEP CRÓNICO

Ninguno de los trabajos recogidos en la **Tabla 43** analizan si existen factores que se asocien con la evolución a TEP persistente o TEP crónico. En nuestro estudio, al igual que con la evolución a TEP resuelto o no, se encontró una asociación significativa de la evolución a TEP crónico con la existencia de varices en los miembros inferiores, el grado de obstrucción vascular en el diagnóstico y la localización de la trombosis en el LM.

3. 2. DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO PARA LA EVOLUCIÓN A TEP CRÓNICO

No se ha podido desarrollar un modelo predictivo para la evolución a TEP crónico. Con el modelo de regresión logística se ha visto que los pacientes con varices tienen aumentada dos veces la probabilidad de evolucionar a un TEP crónico respecto a los que no tienen varices y que los pacientes con TEP localizado en el lóbulo medio tienen aumentada dos veces la probabilidad de evolucionar a un TEP crónico respecto a los que no lo tienen. No obstante, a pesar de que tres variables se han asociado con la evolución a TEP crónico, ninguna predice adecuadamente el resultado.

4. GRADO DE OBSTRUCCIÓN VASCULAR EN LA ANGIO-TCMD DEL DIAGNÓSTICO Y EN EL ESTUDIO DE CONTROL

El índice de Qanadli medio en nuestros pacientes fue de 34,9 %. Este es mayor que el referido en el trabajo inicial de Qanadli (29 %) ²⁰³. Estas diferencias no se pueden explicar por las diferencias en la técnica de las angio-TC entre los dos estudios. Qanadly et al. ²⁰³ utilizaron un grosor de corte de 5 mm, mientras que en nuestro caso el grosor máximo fue de 3 mm. En nuestro estudio podríamos haber detectado más casos de trombos subsegmentarios, lo que habría disminuido la media de la obstrucción vascular en nuestro estudio.

4. 1. DISMINUCIÓN DE LA CARGA DE TROMBO

En los estudios de control realizados a los 6 meses, el índice de gravedad por TC en todos los pacientes con TEP persistente fue leve (media: 7,8 %) y en todos los casos había disminuido respecto al del diagnóstico (media: 35,1 %). Los trabajos revisados de la literatura también muestran una disminución de la carga trombótica en los estudios de control ^{159,225–227,229}. Van Es et al. ¹⁵⁹ no observaron que la obstrucción vascular empeorara entre el diagnóstico de TEP y los controles en ninguno de sus pacientes, aunque en este estudio los controles fueron muy precoces, a las 3 semanas. En el trabajo de Aghayev et al. ²²⁶, en el que se valoró el volumen de los trombos mediante un programa de segmentación semiautomático, el volumen de trombosis disminuyó de una media de 3403 mm³ a una media de 532 mm³ en los estudios de control realizados en una media de 68 días. En el trabajo de Pesavento et al. ²²⁷ la carga trombótica disminuyó más de un 80 % en los pacientes con trombosis residual

respecto al estudio del diagnóstico. En el estudio de Mirsadraee et al.²²⁹, en el que se empleó un índice de Miller modificado en las angio-TCMD realizadas en un equipo de 320 detectores, la obstrucción disminuyó de un índice modificado de Miller de 13,1 en el diagnóstico a 1,2 en los estudios de control. No obstante, Alonso-Martínez et al.²²⁵ describieron que el 3 % de sus pacientes presentaban una oclusión similar en los estudios realizados a los 4,5 meses de tratamiento, e incluso esta obstrucción había aumentado en el 2 % de los pacientes.

5. RELACIÓN VD/VI MEDIANTE ANGIO-TCMD Y DISFUNCIÓN DEL VD MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA.

Aunque la angio-TCMD puede evaluar el tamaño del VD, la ecocardiografía es el primer método de imagen para valorar la función del VD con el objetivo de proporcionar datos pronósticos para los pacientes con TEP agudo. Los datos ecocardiográficos relacionados con la disfunción del VD en los estudios publicados incluyen la dilatación del VD, hipocinesia del VD, aumento de la velocidad de regurgitación tricuspídea, movimiento paradójico del septo interventricular durante la sístole o disminución del flujo sistólico a través de la válvula pulmonar¹⁰¹.

En nuestro estudio, considerando la ecocardiografía la prueba de referencia para el diagnóstico de la disfunción del VD, la relación VD/VI en la angio-TCMD para detectar disfunción del VD ha tenido una especificidad del 0,64, una sensibilidad de 0,63, un valor predictivo positivo de 0,37, un valor predictivo negativo de 0,84 y una eficacia de 0,63.

Nuestros resultados son similares a los del trabajo de Jiménez et al.²⁷¹ que también encontraron que la angio-TCMD tenía una correspondencia moderada con la ecocardiografía para valorar la sobrecarga del VD tras estudiar un grupo de 848 pacientes con TEP agudo y hemodinámicamente estables. La sensibilidad fue del 85 %, la especificidad del 44 %, el VPP del 31 % y el VPN del 91 %. Wake et al.¹⁰¹, en un trabajo en el que correlacionaron los signos de disfunción del VD en ecocardiografía con la relación VD/VI en 777 pacientes, encontraron que el tamaño del VD medido mediante ecocardiografía también tenía una correlación moderada con la relación VD/VI derivada de la angio-TCMD. Esta correlación mejoraba cuando existía menor diferencia de tiempo entre los dos estudios. En los estudios de Lim et al.²⁷² y de Shujaat et al.²⁷³ la sensibilidad es mayor que en nuestro trabajo (91,6 % y 90,9 %,

respectivamente) aunque las especificidades son dispares (100 % y 44,4 %, respectivamente). En ambos casos, incluyen una población pequeña (14 y 23 pacientes, respectivamente). Una de las causas de las diferencias entre nuestro estudio y los revisados en la literatura puede estar en el tiempo transcurrido entre la realización de las pruebas, que en nuestro caso podía ser de hasta una semana. Existen también otros factores que, en teoría, pueden explicar las diferencias en la valoración del VD mediante angio-TC y ecocardiografía. Primero, la angio-TC valora el tamaño del VD comparado con el del VI, por lo que la patología del VI puede alterar esta relación. Segundo, las angio-TCMD se realizaron sin sincronismo cardíaco, por lo que los diámetros de los ventrículos no se miden en telediástole como en la ecocardiografía, además, la angio-TC no detecta todo el espectro de información que proporciona la ecocardiografía. Tercero, en nuestro centro, si no está contraindicado, el tratamiento anticoagulante se comienza una vez diagnosticado el TEP agudo, incluso durante el proceso diagnóstico en los pacientes inestables. Es posible que el tamaño del VD cambie en respuesta al tratamiento y que este cambio altere la correlación entre las dos exploraciones. Por otro lado, al realizar la ecocardiografía pueden surgir limitaciones en la valoración de las estructuras cardíacas, especialmente del VD, por una mala ventana acústica.

6. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LA ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TCMD "RELACIÓN VD/VI" y "DIÁMETRO DE LA ARTERIA PULMONAR"

6. 1. DILATACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO: RELACIÓN VD/VI

La relación del VD/VI fue diferente en la angio-TC del diagnóstico en función del grado de obstrucción vascular. De los 110 pacientes con IGTC grado 1, la relación VD/VI era normal en 97 (88,2 %), en el caso de los 73 pacientes con un IGTC grado 2, esta relación era normal en 55 (75,3 %) mientras que en el grupo de 123 pacientes con IGTC grado 3, la relación VD/VI fue normal sólo en 52 (42,3 %). Estos hallazgos se corresponden con los descritos en la literatura dado que el efecto hemodinámico del TEP agudo en el desarrollo de la disfunción del corazón derecho está ampliamente descrito^{6,219,274}. La obstrucción arterial pulmonar aumenta la resistencia vascular pulmonar y provoca un aumento súbito de la precarga, con lo que se produce dilatación del ventrículo derecho, compromiso de la perfusión coronaria, desviación del septo hacia el ventrículo izquierdo y reducción de la precarga ventricular izquierda⁶.

En nuestro estudio, el 39 % de los pacientes con TEP no resuelto presentaron un aumento de la relación VD/VI en el momento del diagnóstico y en el 23 % este persistía a los 6 meses de tratamiento. En el caso de los pacientes con TEP resuelto, el 31 % tenían la ratio VD/VI aumentada en el diagnóstico y sólo el 14 % a los 6 meses de tratamiento. Nuestros resultados son similares a los del trabajo de Pesavento et al.²²⁷ en el que la disfunción del VD se valoró mediante ecocardiografía. En este estudio, en el momento del diagnóstico, la proporción de pacientes con disfunción ventricular fue similar en el grupo de TEP resuelto y en el de TEP no resuelto (40,2 % vs 40 %). En nuestro caso estas diferencias tampoco fueron estadísticamente

significativas entre los dos grupos y la mayor proporción de pacientes con relación VD/VI aumentada en el diagnóstico en el grupo de TEP no resuelto se podría explicar por una mayor carga trombótica en estos pacientes (media=40,7 %) frente a quienes presentaron un TEP resuelto (media=33,1 %).

Seis meses después del diagnóstico, 50 de los 306 pacientes (16,3 %) tenía disfunción del VD según la relación previamente especificada ($VD/VI > 1$). De estos 50 pacientes, 30 (70 %) ya tenían una ratio VD/VI aumentada en el momento del diagnóstico. En el estudio previo de den Exter et al.¹⁹³, el 20 % de los pacientes tuvieron dilatación del VD a los 6 meses del diagnóstico, valorada por angio-TC, y de estos el 74,5 % tenían el VD dilatado al inicio del estudio. Un estudio previo que utilizó ecocardiografías como técnica de control²⁷⁵ indicó que el 25% de los pacientes hemodinámicamente estables con TEP agudo tenían signos de disfunción del VD seis meses después del diagnóstico.

6. 2. TAMAÑO DE LA ARTERIA PULMONAR

El calibre de la arteria pulmonar estaba aumentado en el diagnóstico en el 36,3 % de los pacientes. No hubo diferencias en esta variable entre los pacientes con TEP resuelto (36,2 %) y con TEP no resuelto (36,6 %). A los 6 meses, el tamaño de la arteria pulmonar estaba aumentado en el 18,3 % de los pacientes y en este momento estaba aumentada en el 14,9 % de los pacientes con TEP resuelto y en el 29,6 % de los pacientes con TEP no resuelto. La persistencia de la obstrucción vascular en este segundo grupo podría explicar el mayor porcentaje de dilatación de la arteria pulmonar.

Hemos encontrado una asociación significativa entre la persistencia de la dilatación de la arteria pulmonar y la presencia de trombosis residual en los estudios de angio-TCMD de control. Posiblemente, la obstrucción vascular residual condiciona una mayor presión dentro del árbol arterial pulmonar que impide la normalización del tamaño de la arteria pulmonar.

Cuando se clasifica a los pacientes de nuestro estudio en función del IGTC en el diagnóstico, la proporción de pacientes con dilatación de la arteria pulmonar en el diagnóstico fue mayor cuanto mayor había sido el IGTC. En el grupo con IGTC grado 3 la arteria pulmonar estaba dilatada en el 52 % de los pacientes mientras que en el grupo IGTC grado 1 lo estaba sólo en el 20 % y en el grupo IGTC grado 2 en el 34,2 %. La evolución a los 6 meses también fue diferente. Mientras que en los grupos con IGTC grado 2 y 3 la proporción de pacientes con la arteria pulmonar dilatada disminuyó un 64 % y un 57,8 % respectivamente, en el grupo con IGTC grado 1 la variación fue mucho menor (- 9,1 %). Estas diferencias se podrían explicar porque en los grupos con IGTC 2 y 3, el mayor grado de obstrucción vascular en el diagnóstico puede provocar una dilatación aguda de la arteria pulmonar. Al resolverse la obstrucción con el tratamiento, la arteria pulmonar recupera su tamaño normal. En el grupo con IGTC 1, la obstrucción vascular es menor del 25 % por lo que en el momento del TEP agudo este grado de obstrucción vascular podría no repercutir sobre el diámetro de la arteria pulmonar. El 20 % de pacientes con dilatación de la arteria pulmonar dentro de este grupo correspondería a la situación basal de estos pacientes, o muy próxima a la basal. Con la evolución, como el tamaño de la arteria pulmonar no está condicionado por la obstrucción vascular, los cambios en su calibre son menores y, por ello, la proporción de pacientes con la arteria pulmonar dilatada a los 6 meses es similar a la del diagnóstico.

Aunque no lo hemos estudiado en nuestro trabajo, recientemente se ha publicado que los diámetros mayores de la arteria pulmonar en el momento del diagnóstico predicen una menor mejoría de los índices de calidad de vida un año después de un episodio de TEP agudo²⁷⁶.

7. RESOLUCIÓN DEL TEP A LO LARGO DEL TIEMPO

A los pacientes incluidos en este trabajo de tesis doctoral se les realizaron controles entre los 152 y los 270 días. Por protocolo, en nuestro centro los controles se piden a los 6 meses del diagnóstico de TEP, pero por razones técnicas (lista de espera, preferencias de los pacientes...) es imposible realizarlos todos justo en ese momento. En nuestro estudio, el porcentaje de resolución fue siempre mayor del 73 % independientemente del momento en que se realizó el estudio y no hubo diferencias significativas en el porcentaje de resolución de las angio-TCMD de control realizadas a los 5, 6 o 7 meses. El porcentaje de pacientes con TEP resuelto a los 8 meses fue del 88,9 %, confirmando la tendencia descrita en la literatura de un aumento en la tasa de resolución de los trombos con el paso del tiempo, como hemos revisado en el **Apartado B.1.1** de esta **Discusión**.

8. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN VASCULAR EN LA ANGIO-TCMD DE DIAGNÓSTICO DE TEP

8. 1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA OVTC

El análisis de los factores de riesgo asociados a la gravedad de la obstrucción vascular del TEP en la angio-TCMD del diagnóstico encontró asociación con las variables que denotan un mayor grado de sobrecarga del VD. Lógicamente, estas variables son consecuencia, y no causa, del mayor grado de obstrucción vascular. Entre ellas incluimos la presencia en la ecocardiografía y en el ECG de signos de disfunción del VD (ecocardiografía: HP, dilatación de la aurícula derecha y disfunción del VD; ECG: bloqueo de la rama derecha del haz de Hiss, patrón S1Q3T3, onda T negativa) y la elevación de las troponinas. También se ha encontrado asociación con un índice de shock patológico que es otra consecuencia de la disfunción del VD. Entre las variables de la angio-TCMD, la dilatación de la arteria pulmonar también es una consecuencia del mayor grado de obstrucción vascular. La localización central de la trombosis aumentó 40 veces la probabilidad de tener una OVTC grave en comparación con tener únicamente trombosis en localización periférica dado que el grado de obstrucción en el primer caso va a ser mayor al afectar a un mayor número de territorios vasculares distales a una obstrucción central. En el caso de la presencia de derrame pleural, que reduce a la mitad la probabilidad de tener una OVTC grave, este derrame puede ser la respuesta aislada a una trombosis periférica y a la presencia de un infarto pulmonar, con afectación de la superficie pleural⁸.

Por tanto, el análisis estadístico de los factores asociados con una OVTC grave detectó las consecuencias sobre el VD y la circulación pulmonar de un mayor grado de obstrucción de la vascularización pulmonar.

8. 2. DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO PARA LA OBSTRUCCIÓN VASCULAR EN LA ANGIO-TCMD DEL DIAGNÓSTICO

Se obtuvo un modelo predictivo para la OVTC de la angio-TCMD del diagnóstico del TEP agudo. Este modelo mostró diferencias significativas para los factores localización central de la trombosis, trombosis localizada en el LSD y trombosis localizada en el LM.

Utilizando el criterio de localización periférica de la trombosis, (sólo ramas segmentarias y subsegmentarias), el 41 % de los pacientes se clasifica como OVTC no grave. Para clasificar al resto, que tiene una localización central de la trombosis, se usarían los otros dos criterios, localización de la trombosis en el LSD y localización de la trombosis en el lóbulo medio.

Este modelo predictivo vuelve a poner de manifiesto la importancia que en nuestro grupo de pacientes tiene la localización de la trombosis en el pulmón derecho sobre la obstrucción vascular. La causa fisiopatológica de esta asociación no está clara.

9. ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN EL DIAGNÓSTICO DE TEP MEDIANTE ANGIO-TCMD.

La concordancia interobservador media fue muy buena con un índice kappa de $0,82 \pm 0,02$ (C.I. 95 %: 0,86-0,78). El porcentaje de concordancia fue mayor para la detección de trombosis en los vasos principales (94 % en las arterias principales y 82,2 % - 89 % en las arterias lobares) y fue descendiendo conforme disminuía el calibre de los vasos con una concordancia mínima del 79,7 % para las arterias segmentarias y del 73,7 % para las arterias subsegmentarias. Esta relación se explica porque conforme disminuye el calibre del vaso las probabilidades de detectar un trombo disminuyen. En la literatura, la concordancia interobservador para la detección de trombos subsegmentarios en las angio-TCMD se encuentra entre el 56 % – 85 %⁶³. En el caso de las angiografías pulmonares convencionales esta concordancia se encontraba entre el 45 % y el 66 %⁹². A la hora de valorar la relación VD/VI, la concordancia fue mayor que la descrita en la literatura²⁷⁷.

En las angio-TCMD de control realizadas tras el tratamiento, el porcentaje de concordancia fue mayor para todos los niveles de afectación vascular, pero en este caso la diferencia se explica por el menor número global de vasos que presentaban trombosis en estos estudios.

10. LIMITACIONES

1. Una de las principales limitaciones de nuestro trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo realizado en un solo centro. Aunque en la Consulta de ETEV del HULP se valora a todos los pacientes diagnosticados de TEP, un sesgo en la selección de los pacientes es inevitable.

2. Hemos relacionado los hallazgos en la angio-TCMD de control con las características clínicas y analíticas en el momento del diagnóstico pero no con la situación de los pacientes en la evolución. Los pacientes podían haber desarrollado clínica como disnea, peor calidad de vida o tener signos o síntomas de HPTEC. Al desconocer la evolución de los pacientes no podemos valorar cuál es la repercusión clínica de los hallazgos en las angio-TCMD de control, y más específicamente, del TEP persistente y del TEP crónico.

3. Guiándonos por otras referencias bibliográficas dividimos el índice de gravedad por TC en tres grados de forma arbitraria, desconociendo cuál es la repercusión específica de cada uno de estos grados en la circulación pulmonar. Tal vez el establecer unos límites diferentes habría arrojado conclusiones diferentes.

4. Los tres equipos utilizados en las angio-TCMD son diferentes y sólo el 30 % de los estudios del diagnóstico se realizaron en el equipo de 64 detectores. De hecho, casi el 60 % de los estudios del diagnóstico se realizó en un equipo de 2 detectores. Estos hallazgos reflejan la práctica habitual en la que no podemos elegir uno u otro equipo para realizar las angio-TCMD en caso de sospecha de TEP agudo. Se debe emplear la que esté disponible en ese momento para los estudios urgentes. En los estudios de control, al ser programados, ya se puede citar a los pacientes en una máquina determinada. Aunque el análisis de nuestras variables en función de los equipos donde

se habían adquirido los estudios del diagnóstico permitió analizar de forma conjunta los datos no hay que olvidar que el porcentaje de angio-TCMD con un grado de obstrucción leve fue mayor entre los pacientes estudiados en el equipo de 64 detectores, probablemente porque la calidad de estas exploraciones permite detectar mayor número de trombosis en los vasos subsegmentarios.

5. Uno de los criterios de inclusión de nuestro estudio es que se haya realizado un control por angio-TCMD a los 6 meses de tratamiento por lo que se excluyen los pacientes que hayan muerto. Esto podría representar un sesgo sobre la obstrucción vascular al diagnóstico y seleccionar una población globalmente más sana.

VI. CONCLUSIONES

1. En las angio-TCMD realizadas a los 6 meses, el porcentaje de pacientes con trombosis residual ha sido del 23,2 %. En los estudios de control, la trombosis residual tuvo características radiológicas de TEP agudo (28,2 %) y de TEP crónico (71,8 %).
 2. La presencia de trombosis residual en los estudios de angiografía pulmonar por TCMD realizada tras 6 meses de tratamiento anticoagulante por un TEP agudo se ha asociado con la existencia de varices en las extremidades inferiores y con 4 variables de la angio-TCMD realizada en el diagnóstico del TEP agudo: el índice de Qanadli, la gravedad de la obstrucción vascular y la localización de la trombosis en el LM y en el LSD.
- Los pacientes con varices en las extremidades inferiores tuvieron el doble de probabilidad de tener un TEP no resuelto en la angio-TCMD a los 6 meses del diagnóstico que los pacientes sin varices.
 - La probabilidad de tener un TEP resuelto a los 6 meses de tratamiento disminuye 9 veces al aumentar un 10% el índice de Qanadli.
 - Los pacientes diagnosticados con obstrucción vascular grave tenían el doble de probabilidad de tener un TEP no resuelto a los 6 meses del diagnóstico que los pacientes con obstrucción vascular no grave.
 - Los pacientes con trombosis localizada en el LSD o en el LM en la angio-TCMD del diagnóstico tenían el doble de probabilidad de tener un TEP no resuelto a los 6 meses que los pacientes sin trombosis en esas localizaciones.

La combinación de estas variables para establecer un modelo predictivo no ha permitido una mejor predicción de la resolución de la trombosis.

3. La obstrucción vascular en las angio-TCMD del diagnóstico fue del 34,9 % en el índice de Qanadli, siendo mayor en los pacientes con TEP no resuelto que en los pacientes con TEP resuelto.
4. Cuando se ha considerado la evolución a TEP resuelto, TEP persistente y TEP crónico en las angio-TCMD de control:
 - Los pacientes sin antecedente de cirugía reciente tuvieron aproximadamente un 90% más de probabilidad de presentar hallazgos de TEP crónico en la angio-TCMD de control en comparación con los pacientes con antecedente quirúrgico.
 - Los pacientes con varices en las extremidades inferiores tuvieron 2 y 3 veces, respectivamente, más probabilidad de presentar hallazgos de TEP crónico y TEP persistente en comparación con los pacientes sin varices.
 - La probabilidad de tener hallazgos de TEP crónico aumenta 10,1 veces al aumentar un 10% el índice de Qanadli.
 - Los pacientes con un IGTC grave tuvieron 2,5 veces más probabilidades de presentar hallazgos de TEP crónico que los pacientes con un IGTC moderado o leve.
 - Los pacientes con trombosis localizada en el LM en el estudio de diagnóstico tuvieron el doble de probabilidad de tener un TEP crónico en comparación con tener un TEP resuelto a los 6 meses del diagnóstico.

La combinación de estas variables para establecer un modelo predictivo no ha permitido una mejor predicción de la evolución de la trombosis.
5. En los pacientes en los que el diámetro de la arteria pulmonar siguió aumentado en la angio-TCMD de control, el porcentaje de pacientes con TEP no resuelto fue significativamente mayor que el de los pacientes con TEP resuelto. En los pacientes en los que el diámetro de la arteria pulmonar nunca estuvo aumentado o disminuyó entre el estudio del diagnóstico y el estudio de control, el porcentaje de pacientes

con TEP no resuelto fue significativamente menor que el de pacientes con TEP resuelto.

6. El grado de obstrucción vascular en la angio-TCMD del diagnóstico se asoció con el índice de shock, con la presencia en la ecocardiografía de hipertensión pulmonar, dilatación de la aurícula derecha y disfunción del ventrículo derecho, con la presencia en el ECG de bloqueo de la rama derecha del haz de Hiss, patrón S1Q3T3, onda T negativa y hallazgos positivos agrupados, con la elevación de las troponinas y en la angio-TCMD, con la dilatación de la arteria pulmonar y la localización de la trombosis. Se asoció inversamente con la presencia de derrame pleural.
7. La concordancia interobservador en el diagnóstico del TEP mediante angio-TCMD, considerando el conjunto de todas las evaluaciones y la media de los valores kappa de cada parámetro evaluado por ambas, fue muy buena.

VII. REFERENCIAS

1. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830.
2. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981;94:439–44.
3. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1994;331(24):1630–41.
4. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Herve P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis - Specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1033–7.
5. Behraves S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR, et al. Pathogenesis of thromboembolism and endovascular management. *Thrombosis*. 2017;2017:1–13.
6. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–69.
7. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1(3):365–76.
8. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598–603.
9. Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 1984;5(3):403–10.
10. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–64.
11. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;145:27–33.
12. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462–8.
13. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;33(2):332–8.
14. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, Petrino M, Savarapu P, Furlong JW, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community/teaching general hospital. *Chest*. 2002;121(3):802–5.
15. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based

- case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809–15.
16. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831–7.
 17. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009). *Am J Med*. 2014;127(9):829–39.
 18. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*. 2014;112:255–63.
 19. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998;92(7):2353–8.
 20. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I4–8.
 21. Truong QA, Massaro JM, Rogers IS, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):147–54.
 22. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3–14.
 23. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060–73.
 24. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700–6.
 25. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974–9.
 26. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007;120(10):871–9.
 27. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost*. 2003;89(1):97–103.
 28. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-Dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295(2):172–9.
 29. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):296–304.
 30. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb*

- Haemost. 2009;101(5):886–92.
31. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2147–56.
32. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2002;106(10):1263–8.
33. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996;109(1):78–81.
34. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2105–8.
35. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2000;86(7):807–9.
36. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000;118(1):33–8.
37. Coche E, Verschuren F, Hainaut P, Goncette L. Pulmonary embolism findings on chest radiographs and multislice spiral CT. *Eur Radiol.* 2004;14:1241–8.
38. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology.* 1993;189(1):133–6.
39. Courtney DM, Miller C, Smithline H, Klekowski N, Hogg M, Kline JA. Prospective multicenter assessment of interobserver agreement for radiologist interpretation of multidetector computerized tomographic angiography for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8(3):533–9.
40. Eng J, Krishnan JA, Segal JB, Bolger DT, Tamariz LJ, Streiff MB, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1819–27.
41. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317–27.
42. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology.* 2007;242(1):15–21.
43. Nikolaou K, Thieme S, Sommer W, Johnson T, Reiser MF. Diagnosing pulmonary embolism: new computed tomography applications. *J Thorac Imaging.* 2010;25(2):151–60.
44. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Geftter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2007;245(2):315–29.
45. Kuriakose J, Patel S. Acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:31–50.
46. Baile EM, King GG, Muller NL, D’Yachkova Y, Coche EE, Pare PD, et al. Spiral

- computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1010–5.
47. Wittram C, Waltman AC, Shepard JA, Halpern E, Goodman LR. Discordance between CT and angiography in the PIOPED II study. *Radiology*. 2007;244:883–9.
 48. Perelas A, Dimou A, Saenz A, Rhee JH, Teerapuncharoen K, Rowden A, et al. Incidental findings on computed tomography angiography in patients evaluated for pulmonary embolism. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):689–95.
 49. Rémy-Jardin M, Baghaie F, Bonnel F, Masson P, Duhamel A, Rémy J. Thoracic helical CT: influence of subsecond scan time and thin collimation on evaluation of peripheral pulmonary arteries. *Eur Radiol*. 2000;10(8):1297–303.
 50. Raptopoulos V, Boiselle PM. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology*. 2001;221(3):606–13.
 51. Hoang JK, Lee WK, Hennessy OF. Multidetector CT pulmonary angiography features of pulmonary embolus. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52:307–17.
 52. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716–22.
 53. Miller WT, Marinari LA, Barbosa E, Litt HI, Schmitt JE, Mahne A, et al. Small pulmonary artery defects are not reliable indicators of pulmonary embolism. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1022–9.
 54. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):271–7.
 55. Zhang LJ, Lu GM, Meinel FG, McQuiston AD, Ravenel JG, Schoepf UJ. Computed tomography of acute pulmonary embolism: state-of-the-art. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2547–57.
 56. Albrecht MH, Bickford MW, Nance JW, Zhang L, De Cecco CN, Wichmann JL, et al. State-of-the-art pulmonary CT angiography for acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):495–504.
 57. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1760–8.
 58. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA*. 2005;293:2012–7.
 59. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360(9349):1914–20.
 60. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003;227:455–60.
 61. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001;219:629–36.

62. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med.* 2010;40(6):442–54.
63. Dogan H, de Roos A, Geleijns J, Huisman MV, Kroft LJM. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagnostic Interv Radiol.* 2015;21(4):307–16.
64. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277–84.
65. Mayo JR. Radiation dose issues in longitudinal studies involving computed tomography. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(9):934–9.
66. Wittram C, Maher MM, Yoo AJ, Kalra MK, Shepard JA, McCloud TC. CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis. *Radiographics.* 2004;24:1219–38.
67. Wittram C, Kalra MK, Maher MM, Greenfield A, McCloud TC, Shepard JA. Acute and chronic pulmonary emboli: angiography-CT correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(6 Suppl 2):S421-9.
68. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, Andreu M, Pallardo Y, Mata JM, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics.* 2009;29:31–3.
69. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol.* 1998;71:1018–20.
70. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e256.
71. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1255–61.
72. Hachulla A, Lador F, Soccal P, Montet X, Beghetti M. Dual-energy computed tomographic imaging of pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14328.
73. Hagspiel KD, Flors L, Housseini AM, Phull A, Ali Ahmad E, Bozlar U, et al. Pulmonary blood volume imaging with dual-energy computed tomography: Spectrum of findings. *Clin Radiol.* 2012;67(1):69–77.
74. Thieme SF, Ashoori N, Bamberg F, Sommer WH, Johnson TRC, Leuchte H, et al. Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT – correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of blood oxygenation and right ventricular failure. *Eur Radiol.* 2012;22(2):269–78.
75. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, Bullier E, Rivière A, Dromer C, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol.* 2014;24(1):42–51.
76. Meyer M, Haubenreisser H, Sudarski S, Doesch C, Ong MM, Borggreffe M, et al. Where do we stand? Functional imaging in acute and chronic pulmonary embolism with state-of-the-art CT. *Eur J Radiol.* 2015;84(12):2432–7.
77. Kunihiro Y, Okada M, Matsunaga N. Evaluation of a proper cutoff value on quantitative dual-energy perfusion CT for the assessment of acute pulmonary thromboembolism. *Acta Radiol.* 2017;284185116683577 [Epub ahead of print].DOI: 10.1177/0284185116683577

78. Okada M, Kunihiro Y, Nakashima Y, Nomura T, Kudomi S, Yonezawa T, et al. Added value of lung perfused blood volume images using dual-energy CT for assessment of acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2015;84(1):172–7.
79. Miura S, Ohno Y, Kimura H, Kichikawa K. Quantitative lung perfused blood volume imaging on dual-energy CT: capability for quantitative assessment of disease severity in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Acta Radiol.* 2015;56(3):284–93.
80. Meinel FG, Graef A, Bamberg F, Thieme SF, Schwarz F, Sommer WH, et al. Effectiveness of automated quantification of pulmonary perfused blood volume using dual-energy CTPA for the severity assessment of acute pulmonary embolism. *Invest Radiol.* 2013;48(8):563–9.
81. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753–9.
82. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1387–93.
83. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2743–53.
84. Glaser JE, Chamrath M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med.* 2011;52(10):1508–12.
85. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008;246(3):941–6.
86. Forbes KP, Reid JH, Murchison JT. Do preliminary chest X-ray findings define the optimum role of pulmonary scintigraphy in suspected pulmonary embolism? *Clin Radiol.* 2001;56(5):397–400.
87. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138(12):941–51.
88. Metter D, Tulchinsky M, Freeman LM. Current status of ventilation-perfusion scintigraphy for suspected pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(3):489–94.
89. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol.* 2015;84(7):1392–400.
90. Renapurkar RD, Shrikanthan S, Heresi GA, Lau CT, Gopalan D. Imaging in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Imaging.* 2017;32(2):71–88.
91. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992;85(2):462–8.

92. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210(3):689–91.
93. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, Frieria A, Olivera MJ, Tagarro D, et al. Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory analysis. Interobserver agreement. *Eur Radiol*. 2003;13(4):823–9.
94. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(4):1085–9.
95. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434–43.
96. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the “IRM-EP” study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):743–50.
97. Zhou M, Hu Y, Long X, Liu D, Liu L, Dong C, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(9):1623–34.
98. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003;21(3):180–3.
99. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(5):380–4.
100. George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, et al. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging*. 2014;29(1):W7-12.
101. Wake N, Kumamaru KK, George E, Bedayat A, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, et al. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 1: correlation of findings of right ventricular enlargement. *J Thorac Imaging*. 2014;29(1):W1-6.
102. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1569–77.
103. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1765–72.
104. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P-M, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006;95(6):963–6.

105. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044–9.
106. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):448–60.
107. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2131–6.
108. Hendriksen JMT, Geersing G-J, Lucassen WAM, Erkens PMG, Stoffers HEJH, van Weert HCPM, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ.* 2015;351:h4438.
109. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416–20.
110. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165–71.
111. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):709–18.
112. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957–70.
113. Söhne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Büller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost.* 2005;94(1):206–10.
114. Tapson VF. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (consultado 20-02-2017).
115. Thompson BT. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (consultado 20-02-2017).
116. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation.* 2008;117(13):1711–6.
117. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(2):R103.
118. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, Del Castillo H, Moreno C, van der Hulle T, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1823–32.

119. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1678–90.
120. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*. 2006;166:2151–6.
121. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1685–9.
122. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125(4):1539–45.
123. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1657–63.
124. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012;39(4):919–26.
125. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425–30.
126. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):391–8.
127. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism - A meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427–33.
128. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136:974–82.
129. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):651–8.
130. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jimenez D, Palareti G, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1795–801.
131. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006;96(4):478–82.
132. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):48–57.
133. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2010;181(9):983–91.
134. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):1916–23.
 135. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost*. 2010;8(7):1509–14.
 136. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383–9.
 137. Gabriel F, Labiós M, Ferreres J, Ibáñez L. Clasificación y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Angiología*. 2013;65(4):146–54.
 138. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–94S.
 139. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S–84S.
 140. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S–88S.
 141. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
 142. Segal JB, Streiff MB, Hofmann L, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;146(3):211–22.
 143. den Exter PL, van Es J, Erkens PM, van Roosmalen MJ, van den Hoven P, Hovens MM, et al. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(12):1369–73.
 144. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e1S–23S.
 145. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio M, Lobo J, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(12):580–94.
 146. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):976–90.
 147. Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus

- or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):698–702.
148. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA.* 2014;311(7):717–28.
 149. Wilbur J, Shian B. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: current therapy. *Am Fam Physician.* 2017;95(5):295–302.
 150. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001;103(20):2453–60.
 151. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism. *JAMA.* 2015;314(1):31.
 152. Konstantinides SV. Trends in incidence versus case fatality rates of pulmonary embolism: good news or bad news? *Thromb Haemost.* 2016;115(2):233–5.
 153. Jiménez D, Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism. Analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162–70.
 154. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):169–75.
 155. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest.* 2006;129(1):192–7.
 156. Remy-Jardin M, Louvegny S, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Bauchart JJ, et al. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology.* 1997;203:173–80.
 157. Van Rossum AB, Pattynama PM, Tjin A Ton E, Kieft G. Spiral CT appearance of resolving clots at 6 week follow-up after acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22(3):413–7.
 158. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med.* 2000;41(6):1043–8.
 159. van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VE, Verhamme P, Wells PS, et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):679–85.
 160. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2011;6(6):521–8.
 161. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):298–310.
 162. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism

- provoked by a transient risk factor. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710–6.
163. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*. 2012;87:S63–7.
 164. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010;376(9757):2032–9.
 165. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115(3):481–8.
 166. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism: who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):27–34.
 167. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130(1):172–5.
 168. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257–64.
 169. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41(4):985–90.
 170. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000;15(3):440–8.
 171. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J*. 2000;15(3):435–7.
 172. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(1):224–32.
 173. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(3):201–6.
 174. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, Meyns B, Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):431–43.
 175. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325–31.
 176. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
 177. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:1287–95.

178. Robbins IM, Pugh ME, Hemnes AR. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(1):29–37.
179. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108.
180. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680–4.
181. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011–20.
182. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*. 2012;33(5):459–63.
183. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2012;7(7):e41603.
184. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702–10.
185. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution’s experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97–103.
186. López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Forteza Gil A, Centeno Rodríguez J, Eixerés A, Velázquez MT, et al. Tromboendarterectomía pulmonar en 106 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(10):502–8.
187. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):756–62.
188. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99(19):1415–20.
189. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Fukuda K, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(11):1297–306.
190. Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R, Ishiguro H, Kawakami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol*. 2015;183:138–42.
191. Satoh T, Kataoka M, Inami T, Ishiguro H, Yanagisawa R, Shimura N, et al. Endovascular treatment for chronic pulmonary hypertension: a focus on angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(9):1089–94.

192. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, Buller HR, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125(5):e202-5.
193. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):26–34.
194. Hamadah A, Alwasaidi T, Le Gal G, Carrier M, Wells PS, Scarvelis D, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2406–10.
195. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363(3):266–74.
196. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):501–6.
197. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(5):253–62.
198. den Exter PL, van der Hulle T, Lankeit M, Huisman MV, Klok FA. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. *Blood Rev*. 2013;27(4):185–92.
199. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(9):598–605.
200. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1183/13993003.01792-2016
201. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1248–55.
202. Planquette B, Ferre A, Peron J, Vial-Dupuy A, Pastre J, Mourin G, et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. *Thromb Res*. 2016;148:70–5.
203. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:1415–20.
204. Otero R, Trujillo-Santos J, Cayuela A, Rodríguez C, Barron M, Martín JJ, et al. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry: systolic blood pressure or shock index. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1111–6.
205. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr. JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
206. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al.

- Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108.
207. Sokal R, Rohlf F. *Biometry: the principles and practices of statistics in biological research.* 4 ed. New York: WH Freeman & Co.; 1995.
208. Breiman L. Random forests. *Mach Learn.* 2001;45(1):5–32.
209. Cutler DR, Edwards TC, Beard KH, Cutler A, Hess KT, Gibson J, et al. Random forests for classification in ecology. *Ecology.* 2007;88(11):2783–92.
210. Breiman L, Friedman R, Olshen R, Stone C. *Classification and regression trees.* Belmont, California.: Wadsworth International Group; 1984.
211. R Core Team. *R: a language and environment for statistical computing.* R foundation for statistical computing, Vienna, Austria; 2014.
212. McCullagh P, Nelder J. *Generalized linear models.* 2 ed. Chapman and Hall/CRC; 1989.
213. Congalton R, Green K. *Assessing the accuracy of remotely sensed data. Principles and practices.* 2 ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.
214. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An introduction to statistical learning with applications.* New York: Springer; 2013.
215. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159–74.
216. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T. ROCr: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics.* 2005;21(20):3940–1.
217. den Exter PL, van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruip MJ, Kamphuisen PW, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood.* 2013;122(7):1144–9.
218. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart JJ, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol.* 2003;13:29–35.
219. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology.* 2012;265(1):283–93.
220. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Gerard P, Orio VD, Gevenois PA, et al. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology.* 2006;239(3):884–91.
221. Kaczyńska A, Kostrubiec M, Pacho R, Kunikowska J, Pruszczyk P. Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2008;122(1):21–5.
222. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Janjua M, Patel RM, Goodman LR, et al. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1263–8.
223. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb.* 2012;18(3):281–8.

224. Golpe R, de Llano LA, Castro-Anon O, Vazquez-Caruncho M, Gonzalez-Juanatey C, Farinas MC. Long-term outcome of patients with persistent vascular obstruction on computed tomography pulmonary angiography 6 months after acute pulmonary embolism. *Acta radiol.* 2012;53(7):728–31.
225. Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbieto-Echezarreta MA, García-Sanchotena JL, Herrero HG. Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):379–83.
226. Aghayev A, Furlan A, Patil A, Gumus S, Jeon KN, Park B, et al. The rate of resolution of clot burden measured by pulmonary CT angiography in patients with acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(4):791–7.
227. Pesavento R, Filippi L, Pagnan A, Visonà A, Pauletto P, Vescovo G, et al. Unexpectedly high recanalization rate in patients with pulmonary embolism treated with anticoagulants alone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1277–9.
228. Choi KJ, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee J, et al. Factors determining clot resolution in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(3):294–300.
229. Mirsadraee S, Reid JH, Connell M, MacNee W, Hirani N, Murchison JT, et al. Dynamic (4D) CT perfusion offers simultaneous functional and anatomical insights into pulmonary embolism resolution. *Eur J Radiol.* 2016;85(10):1883–90.
230. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *RadioGraphics.* 2006;26(1):23–39.
231. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971;2(5763):681–4.
232. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon AL, Hyers TM, Woosley PC, et al. An angiographic severity index for pulmonary embolism. *Circulation.* 1973;47(4 (suppl 2)):101–8.
233. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging.* 2003;18(4):207–16.
234. Clark AR, Milne D, Wilsher M, Burrowes KS, Bajaj M, Tawhai MH. Lack of functional information explains the poor performance of “clot load scores” at predicting outcome in acute pulmonary embolism. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;190:1–13.
235. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;109(20):2401–4.
236. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;110(20):3276–80.
237. Wittenberg R, van Vliet JW, Ghaye B, Peters JF, Schaefer-Prokop CM, Coche E. Comparison of automated 4-chamber cardiac views versus axial views for

- measuring right ventricular enlargement in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2012;81(2):218–22.
238. Jia D, Zhou X, Hou G. Estimation of right ventricular dysfunction by computed tomography pulmonary angiography: a valuable adjunct for evaluating the severity of acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(2):271–8.
 239. Meinel FG, Nance JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128(7):747–59.
 240. Kamel EM, Schmidt S, Doenz F, Adler-Etehami G, Schnyder P, Qanadli SD. Computed tomographic angiography in acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(3):438–43.
 241. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY, Goodman LR, Sostman HD, Weg JG, et al. Reconstructed 4-chamber views compared with axial imaging for assessment of right ventricular enlargement on CT pulmonary angiograms. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(3):342–7.
 242. Lu MT, Demehri S, Cai T, Parast L, Hunsaker AR, Goldhaber SZ, et al. Axial and reformatted four-chamber right ventricle-to-left ventricle diameter ratios on pulmonary CT angiography as predictors of death after acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(6):1353–60.
 243. Karazincir S, Balci A, Seyfeli E, Akoğlu S, Babayiğit C, Akgül F, et al. CT assessment of main pulmonary artery diameter. *Diagn Interv Radiol.* 2008;14(2):72–4.
 244. Dornia C, Lange TJ, Behrens G, Stiefel J, Müller-Wille R, Poschenrieder F, et al. Multidetector computed tomography for detection and characterization of pulmonary hypertension in consideration of WHO classification. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(2):175–80.
 245. Terpenning S, Deng M, Hong-Zohlman SN, Lin CT, Kligerman SJ, Jeudy J, et al. CT measurement of central pulmonary arteries to diagnose pulmonary hypertension (PHTN): more reliable than valid? *Clin Imaging.* 2016;40(4):821–7.
 246. Pérez-Enguix D, Morales P, Tomás JM, Vera F, Lloret RM. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2405–8.
 247. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Fribourg M, Beregi JP. Spiral CT of pulmonary embolism: diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications. *Eur Radiol.* 1998;8:1376–90.
 248. Menéndez R, Nauffal D, Cremades MJ. Prognostic factors in restoration of pulmonary flow after submassive pulmonary embolism: a multiple regression analysis. *Eur Respir J.* 1998;11(3):560–4.
 249. Begic A, Jögi J, Hadziredzepovic A, Kucukalic-Selimović E, Begovic-Hadzimiratovic S, Bajc M. Tomographic ventilation/perfusion lung scintigraphy in the monitoring of the effect of treatment in pulmonary embolism: serial follow-up over a 6-month period. *Nucl Med Commun.* 2011;32(6):508–14.
 250. Lami D, Cellai AP, Antonucci E, Fiorillo C, Becatti M, Grifoni E, et al. Residual perfusion defects in patients with pulmonary embolism are related to impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Res.* 2014;134(3):737–41.
 251. Meysman M, Everaert H, Buls N, Nieboer K, de Mey J. Comparison of ventilation-

- perfusion single-photon emission computed tomography (V/Q SPECT) versus dual-energy CT perfusion and angiography (DECT) after 6 months of pulmonary embolism (PE) treatment. *Eur J Radiol.* 2015;84(9):1816–9.
252. Meysman M, Everaert H, Vincken W. Factors determining altered perfusion after acute pulmonary embolism assessed by quantified single-photon emission computed tomography-perfusion scan. *Ann Thorac Med.* 2017;12(1):30.
253. Chopard R, Genet B, Ecartot F, Chatot M, Napporn G, Hyvert A, et al. Detection of residual pulmonary vascular obstruction by ventilation-perfusion lung scan late after a first pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2017;Mar 15.[Epub ahead of print].DOI:10.1016/j.amjcard.2017.03.002
254. Hvid-Jacobsen K, Fogh J, Nielsen SL, Thomsen HS, Hartling OJ. Scintigraphic control of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1988;14(2):71–2.
255. Donadini MP, Dentali F, Cosmi B, Bozzato S, Neri C, Squizzato A, et al. Presence of residual thromboemboli at least six months after a first episode of symptomatic pulmonary embolism: Do perfusion scintigraphy and angio-computed tomography agree? *Thromb Haemost.* 2009;102(6):1287–9.
256. Torres Sanchez MI, Arnalich F (dir). Valor de la angiografía pulmonar con tomografía computarizada helicoidal en el diagnóstico y seguimiento del tromboembolismo pulmonar. [tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2004.
257. Fernandez Capitan MC, Arnalich F (dir), Fernández Pavón A (dir). Valor de los marcadores de respuesta inflamatoria y proteínas de la hemostasia en el tromboembolismo pulmonar. [tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2004.
258. Yang S, Yang Y, Zhai Z, Kuang T, Gong J, Zhang S, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2015;7(11):1927–38.
259. Jain CC, Chang Y, Kabrhel C, Giri J, Channick R, Rodriguez-Lopez J, et al. Impact of pulmonary arterial clot location on pulmonary embolism treatment and outcomes (90 days). *Am J Cardiol.* 2017 Mar 1;119(5):802–7.
260. Kaczyńska A, Kostrubiec M, Pacho R, Kunikowska J, Pruszczyk P. Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2008;122(1):21–5.
261. Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):422–9.
262. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):246–52.
263. Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):600–9.
264. Held M, Kolb P, Grün M, Jany B, Hübner G, Grgic A, et al. Functional characterization of patients with chronic thromboembolic disease. *Respiration.* 2016;91(6):503–9.
265. Ende-Verhaar YM, Huisman M V., Klok FA. To screen or not to screen for chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2017;151:1–7.
266. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635–45.
267. Fernandes T, Planquette B, Sanchez O, Morris T. From acute to chronic thromboembolic disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S207-14.
268. Poli D, Cenci C, Antonucci E, Grifoni E, Arcangeli C, Prisco D, et al. Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: Predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy. *Thromb Haemost.* 2013;109(2):181–6.
269. Pesavento R, Visonà A, Villalta S, Vescovo G, Cuppini S, Beltramello G, et al. Residual pulmonary obstruction and the risk of late complications in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2016;137:228–30.
270. Alhadad A, Miniati M, Alhadad H, Gottsäter A, Bajc M. The value of tomographic ventilation/perfusion scintigraphy (V/PSPECT) for follow-up and prediction of recurrence in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2012;130(6):877–81.
271. Barrios D, Morillo R, Lobo JL, Nieto R, Jaureguizar A, Portillo AK, et al. Assessment of right ventricular function in acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2017;185:123–9.
272. Lim KE, Chan CY, Chu PH, Hsu YY, Hsu WC. Right ventricular dysfunction secondary to acute massive pulmonary embolism detected by helical computed tomography pulmonary angiography. *Clin Imaging.* 2005;29(1):16–21.
273. Shujaat A, Shapiro JM, Eden E. Utilization of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary embolism in a major urban emergency department. *Pulm Med.* 2013;2013:1–6.
274. Wood KE. Major pulmonary embolism. *Crit Care Clin.* 2011;27(4):885–906.
275. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Hear J.* 2007;28:2517–24.
276. Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, et al. Quality of life, dyspnea and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE cohort study. *Am J Med.* 2017;Apr 8.[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.033
277. Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, Otero R, Yusen RD. Prognostic significance of multidetector computed tomography in normotensive patients with pulmonary embolism: rationale, methodology and reproducibility for the PROTECT study. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Aug 20;34(2):187–92.

VII. ANEXOS

ANEXO 1



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora María Fernández Vellilla del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'VALOR DE LA ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDETECTOR EN EL SEGUIMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO Y EN EL ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO', código HULP: PI-1433,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Esta garantizada la Confidencialidad de los datos de carácter personal.


Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la Dra. María Fernández Vellilla del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario "La Paz", como investigadora principal.

Lo que firmo en Madrid a 10 de enero de 2013



Firmado: Don Antonio Gil Aguado

ANEXO 2

 <p>Hospital Universitario La Paz Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA(CAMA): NHC:</p> <p>FECHA:/...../..... GÉNERO:</p>
<p align="center">SENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: G-RAD-019</p>	<p align="center">SERVICIO DE RADIOLOGÍA</p>
<p align="center">PROCEDIMIENTO: EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA CON CONTRASTE IODADO INTRAVENOSO</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> En qué consiste: es una exploración que emplea rayos X (radiaciones ionizantes), como el escáner (TC) o la urografía intravenosa, etc. Para observar con mayor claridad los órganos internos del paciente y saber si presentan lesiones puede ser necesaria la inyección de una sustancia por vena que llamamos medio de contraste yodado. Cómo se realiza: los medios de contraste se inyectan por una vena, generalmente del brazo. El paciente ha de <u>beber líquidos en abundancia</u> (2 a 4 vasos según su edad) el día previo y el posterior a la realización de la prueba. Cuánto dura: es variable, según la zona del cuerpo que se estudie, o el tipo de lesión que se observe. En general entre 10- 30 minutos durante los cuales es fundamental no moverse y seguir las recomendaciones del personal cualificado que lo realiza. <p>2. Qué objetivos persigue: obtener el diagnóstico u orientar el tratamiento de la enfermedad.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <p>Por la <u>técnica</u>: en más del 96% de las personas esta inyección no produce molestia alguna, salvo la de la punción en la piel. Excepcionalmente puede salirse de la vena provocando hinchazón y molestias locales pasajeras.</p> <p>Por el <u>medio de contraste</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones leves: la mayoría de los efectos adversos son de este tipo, aunque sólo ocurren en el 3% de los casos. Consisten en sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, mareos, picores o enrojecimiento en la piel. Estos síntomas, aunque son desagradables, pueden no precisar tratamiento o corregirse fácilmente con la medicación adecuada. Reacciones graves: se dan en aproximadamente 4 de cada 10.000 personas a las que se administra contraste. En ellas se incluyen la dificultad respiratoria, alteraciones del ritmo cardíaco, convulsiones, insuficiencia renal (alteración de la función del riñón con disminución de la eliminación de orina) y pérdida de conciencia. Generalmente se corrigen con tratamiento adecuado. Excepcionalmente, 1 de cada 75.000 o 100.000 exploraciones puede poner en peligro la vida del paciente. <p>Por la <u>radiación</u>: hay que tener en cuenta que toda radiación a largo plazo puede facilitar el desarrollo de cáncer. Las dosis de radiación en un TAC son altas: un TC de cráneo equivale a 115 radiografías de tórax, un TC de tórax a 400 radiografías y un TC de abdomen a 500 radiografías.</p> <p>2. Riesgos personalizados: ES MUY IMPORTANTE QUE NOS AVISE ANTES DE LA PRUEBA SI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Puede estar embarazada o si está en periodo de lactancia. Ha tenido previamente una reacción a un medio de contraste o a algún otro medicamento ya que aumenta las posibilidades de que vuelva a suceder. Es asmático o padece otras alergias severas, enfermedades importantes del corazón, insuficiencia renal, o funcionamiento excesivo del tiroides (hipertiroidismo). <p>Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....</p>	
<p align="right">05.00</p>	

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo: Llegar al diagnóstico de la enfermedad para instaurar el tratamiento oportuno.	
¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY? Aunque en casos concretos pueden existir otras opciones que no necesiten contraste intravenoso, la información obtenida puede ser menor o incluso insuficiente.	
¿NOS AUTORIZA? Por este documento solicitamos la autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba y usar imágenes e información de la Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.	
DECLARACIONES Y FIRMAS Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento. Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley Orgánica de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que los datos del paciente serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del Área Sanitaria con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área.	
1. Relativo al PACIENTE: D./D. ^a con D.N.I. He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; lo he comprendido, he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión y he podido consultar las dudas que me han surgido. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicho procedimiento por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores. Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención, el cual puede ser susceptible de ser almacenado y usado, con fines docentes y científicos. Firma del paciente Fecha:/...../.....	
2. Relativo al MÉDICO QUE SOLICITA la exploración: Dr./Dra. Firma del médico Fecha:/...../.....	
3. Relativo al MÉDICO RADÍÓLOGO responsable de la exploración: Dr./Dra. Firma del médico Fecha:/...../.....	
4. Relativo a los familiares y tutores: El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento. D./Dña. con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la exploración que se le va a realizar. Por ello, doy el consentimiento por sustitución del paciente. Mi aceptación es voluntaria y revocable. Firma del tutor o familiar Fecha:/...../.....	
5. Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del Consentimiento Informado: D./Dña. con D.N.I. He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la exploración, por lo que manifiesto que NO doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior. Deseo hacer las siguientes observaciones Firma del Paciente Fecha:/...../.....	
6. Relativo a la RENUNCIA al Derecho de Información: D./Dña. con D.N.I. Pongo de manifiesto que, por razones personales, renuncio al derecho de información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de no recibir información, en el momento actual, sobre el proceso de mi enfermedad sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado. Firma del Paciente Fecha:/...../.....	

05.00

ANEXO 3

INDICE DE GRAVEDAD DEL TEP POR TC

N°:

FECHA TC DXO:

ARTERIA	TROM	(1/2)	TIPO TC
DERECHA	10		
IZQUIERDA	10		
LSD	3		
INTERLOBAR	7		
LM	2		
LID	5		
LSI	3		
LINGULA	2		
LII	5		
SEGMENTO			
LSD 1	1		
LSD 2	1		
LSD 3	1		
LM 4	1		
LM 5	1		
LID 6	1		
LID 7	1		
LID 8	1		
LID 9	1		
LID 10	1		
LSI 1	1		
LSI 3	1		
LSI 2	1		
LINGULA 4	1		
LINGULA 5	1		
LII 6	1		
LII 7	1		
LII 8	1		
LII 9	1		
LII 10	1		

SUMA:
INDICE:
G TEP DXO:

FECHA CONTROL:

ARTERIA	TROM	(1/2)	TIPO TC
DERECHA	10		
IZQUIERDA	10		
LSD	3		
INTERLOBAR	7		
LM	2		
LID	5		
LSI	3		
LINGULA	2		
LII	5		
SEGMENTO			
LSD 1	1		
LSD 2	1		
LSD 3	1		
LM 4	1		
LM 5	1		
LID 6	1		
LID 7	1		
LID 8	1		
LID 9	1		
LID 10	1		
LSI 1	1		
LSI 3	1		
LSI 2	1		
LINGULA 4	1		
LINGULA 5	1		
LII 6	1		
LII 7	1		
LII 8	1		
LII 9	1		
LII 10	1		

SUMA:
INDICE:
G TEP 6M:

DIAGNOSTICO			
	APD1	API1	
	LOBAR	SEG	SUBSEG
LSD	ALSD1	SLS1	SSLSD1
LM	ALM1	SLM1	SSLM1
LID	ALID1	SLID1	SSLID1
LSI	ALSI1	SLSI1	SSLSI1
LING	ALIN1	SLIN1	SSLIN1
LII	ALII1	SLII1	SSLII1

CONTROL 6 M			
	APD2	API2	
	LOBAR	SEG	SUBSEG
LSD	ALSD2	SLS2	SSLSD2
LM	ALM2	SLM2	SSLM2
LID	ALID2	SLID2	SSLID2
LSI	ALSI2	SLSI2	SSLSI2
LING	ALIN2	SLIN2	SSLIN2
LII	ALII2	SLII2	SSLII2

NO: 0 SI: 1

TEP 6M:

CRON DXO:

VD DXO:

T PUL DXO:

INFARTO DXO:

DERRAME DXO:

SIGNOS TEP CRONICO:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

SIGNOS FALLO VENTRICULO DERECHO:

DXO: 1 2 3

CAUSA NO VALIDO:

CAUSA NO CONTROL 6M:

VD 6M:

T PUL 6M:

INFARTO 6M:

DERRAME 6M:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

6M: 1 2 3
